

Szén-oxigén kötés kialakítása palládiumkatalizált kapcsolási reakciókban

doktori értekezés

Pethő Bálint

okleveles vegyész



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Hevesy György Kémia Doktori Iskola,
Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori program

A doktori iskola vezetője: Dr. Császár Attila
egyetemi tanár

Programvezető: Dr. Perczel András
egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Novák Zoltán
egyetemi docens

Budapest, 2019.

Tartalomjegyzék

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	4
RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	5
1. BEVEZETÉS.....	6
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	7
2.1 BIOLÓGIAILAG AKTÍV AROMÁS ÉTEREK	7
2.1.1 Ipari szempontból jelentős aril-2,2,2-trifluoretil-éterek.....	7
2.1.2 Ipari szempontból jelentős aril-2-aminoetil-éterek	8
2.2 ARIL-ALKIL-ÉTEREK ELŐÁLLÍTÁSA – KLASSZIKUS REAKCIÓK.....	9
2.2.1 A Williamson-éterszintézis.....	9
2.2.2 Az Ullman-típusú kondenzációs reakciók.....	11
2.2.3 A Mitsunobu-reakció.....	12
2.2.4 Aromás nukleofil szubsztitúciós reakciók.....	13
2.3 KERESZTKAPCSOLÁSI REAKCIÓK ALKALMAZÁSAI.....	14
2.3.1 Aril-alkil-éterek kialakítása palládiumkatalizált reakciókban	16
2.3.2 Aromás klórvegyületek metoxilezése borát-sók felhasználásával – korábbi kutatási eredményeink	18
2.4 SZINTETIKUS LEHETŐSÉGEK ARIL-2,2,2-TRIFLUORETIL-ÉTEREK ELŐÁLLÍTÁSÁRA.....	20
2.4.1 A trifluoretoxi-csoport beépítése Williamson-éterszintézissel.....	20
2.4.2 A trifluoretoxi-csoport beépítése aromás nukleofil szubsztitúcióval.....	23
2.4.3 Átmenetifém-katalizált trifluoretoxilezési reakciók	26
2.4.4 Trifluoretoxi-csoport beépítése szén-hidrogén kötés funkcionizálásán keresztül	30
2.5 SZINTETIKUS LEHETŐSÉGEK ARIL-2-AMINOETIL-ÉTEREK ELŐÁLLÍTÁSÁRA.....	31
2.5.1 A Williamson-éterszintézis alkalmazása aril-2-aminoetil-éterek előállításában.....	32
2.5.2 Aril-2-aminoetil-éterek előállítása aromás nukleofil szubsztitúcióval	34
2.5.3 Aril-2-aminoetil-éterek előállítása Mitsunobu-reakcióban	35
2.5.4 Rézkatalizált kapcsolási reakciók aril-aminoalkil-éterek szintézisére	36
3. SAJÁT EREDMÉNYEK	38
3.1 ÚJ TÍPUSÚ BORÁT-SÓK ELŐÁLLÍTÁSA	38
3.2 A TRIFLUORETOXI-TARTALMÚ BORÁT SÓ ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK VIZSGÁLATA	41
3.2.1 Az oldószer hatása a trifluoretoxilezési reakcióra	41
3.2.2 A palládiumforrás, illetve ligandum hatásának vizsgálata	43

3.2.3 A hőmérséklet és egyéb reakciókörülmények vizsgálata.....	45
3.2.4 Aromás klórvegyületek 2,2,2-trifluorettoxilezése	47
3.2.5 Elektronhiányos szubsztrátumok katalizátormentes trifluorettoxilezése	51
3.3 A NÁTRIUM-TETRAKISZ-2-KLÓRETEL BORÁT ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK VIZSGÁLATA	52
3.3.1 A 2-haloetoxi-csoport beépítésének vizsgálata.....	52
3.3.2 Egyéb reakciókörülmények vizsgálata.....	53
3.3.3 Aromás klórvegyületek 2-klórettoxilezése	56
3.3.4 Aril-2-aminoetil-éterek kialakítása „egy-üst” reakcióban.....	58
3.4 BIOLÓGIAILAG AKTÍV ARIL-ALKIL-ÉTEREK SZINTÉZISE	61
3.4.1 Kísérletek a moxifloxacin trifluorettoxilezett analogonjának előállítására.....	61
3.4.2 A szildenafilil fluortartalmú analogonjának előállítása.....	64
3.4.3 A raloxifen alternatív úton történő előállítása	69
3.4.4 A bazedoxifen alapvázának szintézise a klórettoxilezési reakció felhasználásával	72
3.5 A REAKCIÓ MECHANIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA	73
3.5.1 Vegyes borát-sók előállítása és karakterizálása.....	74
3.5.2 A vegyes és szimmetrikus borát sók reaktivitásának összevetése	77
3.5.2 A reakció feltételezett mechanizmusa	78
4. ÖSSZEFOGLALÁS.....	81
5. SUMMARY.....	82
6. KÍSÉRLETI RÉSZ.....	83
5.1 ÁLTALÁNOS INFORMÁCIÓK	83
5.2 BÓRÁT SÓK ELŐÁLLÍTÁSA	83
5.3 AROMÁS- ÉS HETEROAROMÁS KLÓRVEGYÜLETEK TRIFLUORETOXILEZÉSE	85
5.4 KLÓRETOXI ÉS 2-AMINOETOXI-CSOPORT BEÉPÍTÉSE	99
5.5 A MOXIFLOXACIN ROKONVEGYÜLETÉNEK SZINTÉZISÚTJA	112
5.5 A SZILDENAFIL FLUOROZOTT ANALOGONJÁNAK ELŐÁLLÍTÁSA.....	114
5.6 A RALOXIFEN ALTERNATÍV SZINTÉZISÚTJA	118
5.7 A BAZEDOXIFEN ALAPVÁZÁNAK SZINTÉZISE	120
7. IRODALMJEGYZÉK.....	122

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet nyilvánítani mindazoknak, akik segítsége nagyban hozzájárult e dolgozat létrejöttéhez. Elsőként témavezetőmet, *Dr. Novák Zoltánt* említem, aki bizalmával és odaadásával még a nehezebb időkben is sok segítséget nyújtott, nem csupán szakmailag, de emberileg is.

Hálával tartozom a kutatócsoport jelenlegi és múltbéli tagjainak, akik az ott eltöltött 7 évem alatt rengeteg gyakorlati segítséggel, és hasznos tanáccsal láttak el. Diákéveim alatt *Tolnai Gergelytől*, *Gonda Zsombortól* és *Szabó Fruzsínától* rengeteg szakmai fortélyt, praktikus fogást lestem el, amelyek nagyban formálták a szakmai hozzáállásomat, és laboratóriumi tevékenységemet.

Szeretném továbbá kiemelni *Simkó Dániel*, *Tóth Balázs* és *Mészáros Ádám* nevét is, akikkel együtt kezdtem meg doktori éveimet, és rengeteg derűt és segítséget hoztak a sokszor fárasztó és monoton hétköznapiakba. Emellett *Béke Ferenc* doktorandusz kollégámat is köszönet illeti a gyakori szakmai eszmecserékért, amik sokat segítettek az összetett biológiaiailag aktív vegyületek szintézisének lépéseinél.

Köszönet illeti még azokat a lelkiismeretes és szorgalmas hallgatókat, akikkel szakdolgozati, vagy diákköri munkájuk keretében együtt dolgozhattam; *Zwillinger Márton*, *Vangel Dóra* és *Csenki János* is hatalmas segítség volt doktori munkám elvégzése során.

I would like to thank *Dr. Zhibo Liu* at L'Oréal for granting me the opportunity of a wonderful six month at Paris. It has been one of the most influential periods of my life, and I will never forget all the help I received from him and all other colleagues at L'Oréal.

Emellett köszönettel tartozom az Egis Gyógyszergyár számos munkatársának, különösképpen *Dr. Nagy Tamásnak* és *Mengyel Bélának*, akik állandó biztatásukkal és támogatásukkal segítették a disszertáció elkészültét.

A kutatás során felhasznált, összetett, heteroaromás klórvegyületek jelentős része a Servier Gyógyszerkutató Intézet adománya volt, amiért szintén hálával tartozom.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani a családom és barátaim támogatásáért: feleségemnek, *Ritának*, aki kitartott mellettem jóban, rosszban, főként szegénységben és rengeteg kalandban. Köszönöm *Boldizsár* fiamnak, hogy általában jó gyerek volt, és végig motivációt adott a hatékony munkához. Köszönet illeti *édesapámat* és *édesanyámat*, akik támogattak a szó minden értelmében az elmúlt évek alatt, és egészen ritkán tettek csak utalást unokáik gyarapodásának lehetőségére.

Rövidítésjegyzék

ADME	abszorpció, disztribúció, metabolizmus, kiürülés
mezilát	metánszulfonát
tozilát	toluolszulfonát
triflát	trifluormetánszulfonát
DMSO	dimetil-szulfoxid
EWG (electron withdrawing group)	elektronszívó csoport
HMPA	hexametil-foszforamid
HMPT	tris(dimetilamino)foszfán
Ns, nozil	4-nitrobenzol-szulfonil
TFA	trifluorecetsav
DTBAD	di- <i>terc</i> -butil-azodikarboxilát
CDI	karbonil-diimidazol
DMF	dimetil-formamid
Pd ₂ dba ₃	tris(dibenzilidénaceton)dipalládium(0)
^t BuXPhos	di- <i>terc</i> -butil(2',4',6'-triizopropil- [1,1'-bifenil]-2-il)foszfin
BINAP	2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil
THF	tetrahidrofurán

1. Bevezetés

Doktori tanulmányaimat – hasonlóan BSc., majd MSc. szakdolgozati munkámhoz – az MTA-ELTE „Lendület” Katalízis és Szerves Szintézisek Kutatócsoportban végeztem. A doktori iskolában töltött éveim alatt szén-oxigén kötés kialakítására alkalmas keresztkapcsolási reakciók fejlesztésével foglalkoztam. Munkám során gyógyszerkémiailag szempontból nagy jelentőséggel bíró alkoxicsoporthoz beépítésére összpontosítottam, valamint több, biológiai aktivitással rendelkező, összetett aril-alkil-éter szintézisén dolgoztam.

Az elmúlt évtizedekben a szintetikus kémia egyik legmeghatározóbb területe lett az átmenetifém-katalízis, ezen belül is kiemelt szerep jutott a keresztkapcsolási reakcióknak. A módszert hagyományosan szén-szén kötés kialakítására fejlesztették ki, az évek során azonban a szén-nitrogén, valamint a szén-oxigén kötés kialakítása is megvalósíthatóvá vált. Fontos ugyanakkor megjegyezni, hogy míg a szintetikus jelentőségük kiemelkedő, számos nehézséget rejtenek a szén-heteroatom kötés kialakításával járó kapcsolási reakciók.

Ennek fényében a doktori munkám céljával tűztem ki olyan, gyakorlati szempontból egyszerűen megvalósítható, szén-oxigén kötés kialakításával járó keresztkapcsolási reakciók fejlesztését, melyek nagyban hozzájárulnak a szintetikus kémia eszköztárának növeléséhez. Ezen belül a 2,2,2-trifluoretóxi-, valamint a 2-haloetóxi-csoport beépítését terveztem aromás és heteroaromás klórvegyületekbe, mivel előbbi önmagában is számos biológiailag aktív vegyületben megtalálható, míg az aril-2-haloalkil-éterek nukleofil szubsztitúciós reakciókban széleskörűen továbbalakíthatók, így jutva értékes vegyületekhez. Ehhez a vegyészhallgatóként megismert és az általam is széleskörűen vizsgált borát sók előállítását és alkalmazásait terveztem elvégezni. Szakdolgozati munkám során a korábbiakban a metoxicsoporthoz beépítésére alkalmas tetrametil-borát sók előállítását és felhasználását végeztem el palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciókban, így a későbbiekben ennek az eljárásnak a kiterjesztését terveztem megvalósítani.

A kutatómunka során szoros együttműködésben dolgoztam több, szakdolgozatát készítő vegyészhallgatóval, így az elvégzett munkáról többes szám első személyben írok, mivel a legtöbb esetben a gyakorlati munka is nagyon szoros együttműködésben valósult meg.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 Biológiaiilag aktív aromás éterek

A jelentős biológiai hatással rendelkező vegyületek – különösképpen a gyógyszermolekulák – körét vizsgálva számos molekula szerkezetében felfedezhetjük az aromás-alifás éter szerkezeti egységet. Egy közelmúltban megjelent publikáció tanulsága szerint a napjainkban nagy jelentőséggel bíró gyógyszerhatóanyagok közül nagyjából minden ötödik tartalmaz aromás gyűrűhöz kapcsolódó alkoxicsoportot.¹

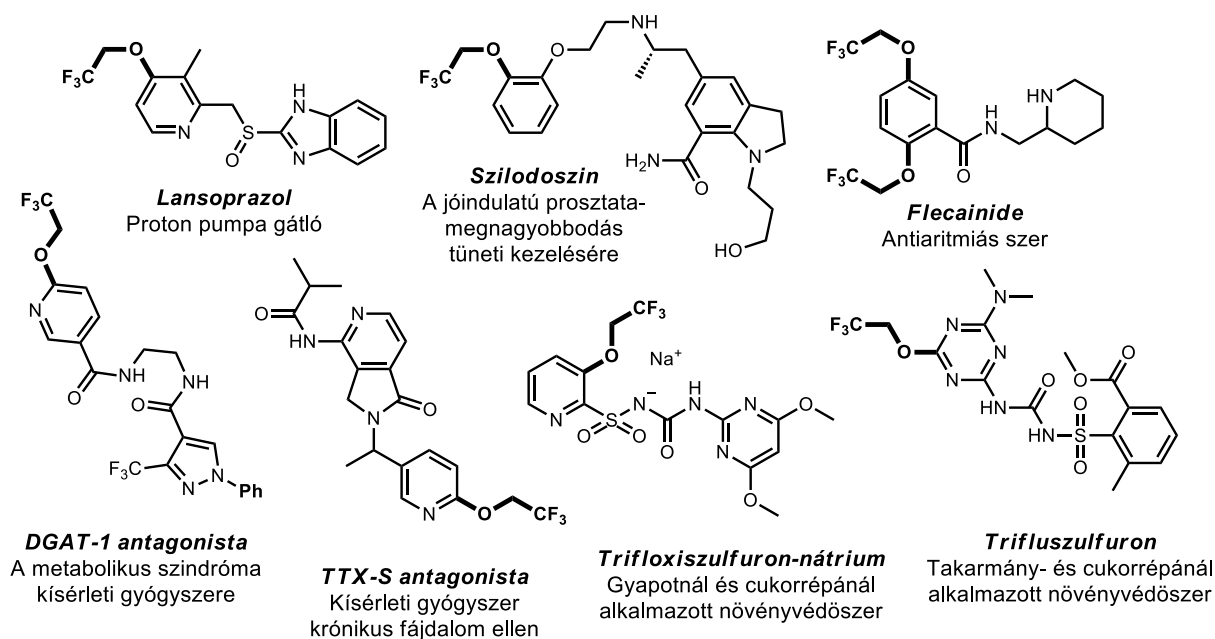
Ezt a szerkezeti sajátosságot figyelembe véve, doktori munkám során olyan éter típusú vegyületeket előállítását tűztem ki célul, melyeknek kiemelkedő biológiai jelentősége mellett szintetikus háttere is komoly kihívást jelent. Így az ilyen vegyületek hatékony előállítására alkalmas eljárások nem csupán érdekes újdonságként, hanem gyakorlati szempontból is jelentős, új szintetikus eszközként szolgálhatnak a gyakorló szerves kémikusok számára.

2.1.1 Ipari szempontból jelentős aril-2,2,2-trifluoretil-éterek

Az egyik ipari szempontból kiemelt jelentőségű vegyületcsalád a 2,2,2-trifluoretoxicsoportot tartalmazó aromás- illetve heteroaromás molekulák köre. Ezek számos kereskedelmi forgalomban kapható gyógyszer- illetve növényvédőszer-hatóanyagban megtalálhatók (1. ábra). Az aromás trifluoretil-étereket tartalmazó gyógyszerhatóanyagok terápiás területét vizsgálva változatos képet kaphatunk, mivel ennek a csoportnak a beépítése elsősorban egy adott gyógyszerjelölt vegyület fiziko-kémiai, illetve ADME tulajdonságait változtatja meg.

A kereskedelmi forgalomban kapható származékok legismertebb tagja a lansoprazol, ami savas reflux kezelésére alkalmazható gyógyszer, és amely éveken keresztül szerepelt a 10 legnagyobb árbevételt generáló gyógyszerhatóanyag közt. Kevésbé ismert vegyület a szilodoszin, mely a jóindulatú prosztatamegnagyobbodás kezelésében használatos, valamint a flekainid, amit antiaritmiás szerként számos kardiológiai megbetegedés kezelésében alkalmaznak.

Emellett több kísérleti státuszban lévő gyógyszerjelölt tartalmaz aromás gyűrűhöz kapcsolódó 2,2,2-trifluoretoxicsoportot, valamint a növényvédőszer közt (elsősorban szelektív gyomirtóként) is találhatunk példát ilyen típusú vegyületek felhasználására.

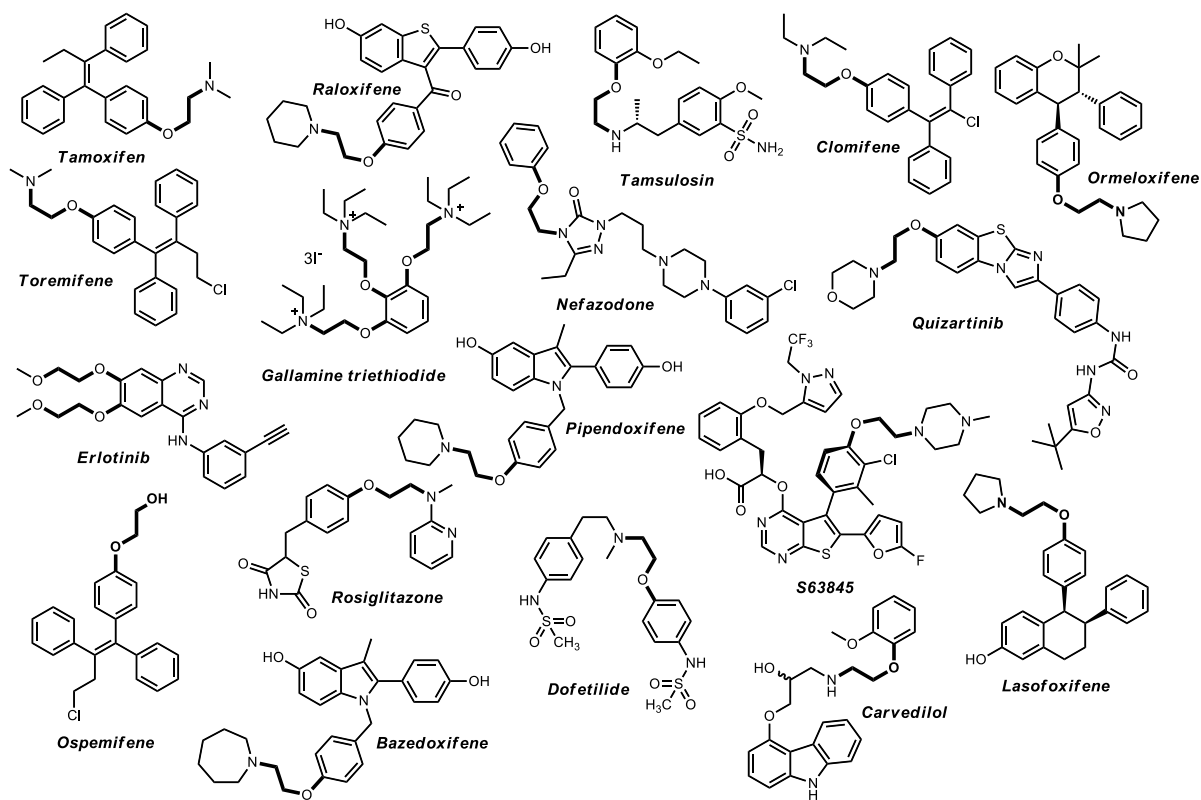


1. ábra: Jelentős biológiai aktivitással rendelkező aril-2,2,2-trifluoretil-éterek

Az ipari méretű szintézisek során az aromás maghoz kapcsolódó trifluoretoxi-csoport bevitelére alapvetően két eljárást alkalmaznak: fenol típusú vegyületek Williamson-éterszintézisét, valamint aromás nukleofil szubsztitúciót melyhez trifluoretanol, valamint aromás nitro- vagy fluorvegyületeket használnak fel. Ezekről az eljárásokról részletesebben a 2.4-es fejezetben lesz szó.

2.1.2 Ipari szempontból jelentős aril-2-aminoetil-éterek

A gyógyszeripari szempontból jelentős aril-alkil-éterek egy másik csoportját képezik azon vegyületek, melyekben egy aromás rendszert és egy nukleofil centrumot egy etilén-oxi-csoport köt össze (2. ábra). Az ide tartozó gyógyszermolekulák száma még akkor is meglepően nagy, ha figyelembe vesszük, hogy a fenti definíció láthatóan tágabb, mint az aril-trifluoretil-éterek esetében. Ebből fakadóan a terápiás területek széles spektrumán találhatunk képviselőket ilyen vegyületekre, melyek közül kiemelkednek a szelektív ösztrogén-receptor modulátorok, valamint a tirozin-kináz gátló gyógyszerek. Így az alábbi molekulák szerepet játszanak – a teljesség igénye nélkül – a daganatos megbetegedések, kardio-vaszkuláris panaszok, poszt-menopauzális csonttriturálás, meddőség, vagy épp cukorbetegség kezelésében, de alkalmazhatók fogamzásgátlóként is.



2. ábra: 2-aminoetil-étereket tartalmazó gyógyszermolekulák

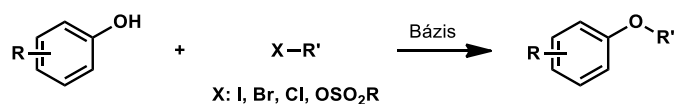
A vegyületcsalád szintetikus hátterét vizsgálva számos különböző eljárást találhatunk, mivel az etilén *linkert* több módon is beépíthetjük az aromás gyűrű és a nukleofil centrum közé. Ebből fakadóan 1,2-dihaloetán, tetszőleges sorrendben végzett kétszeres nukleofil szubsztitúciója mellett aromás nukleofil szubsztitúciót, illetve Mitsunobu-reakciót is alkalmazhatunk a kívánt funkció kialakítására.

2.2 Aril-alkil-éterek előállítása – klasszikus reakciók

2.2.1 A Williamson-éterszintézis

Az egyik legrégebb óta ismert és alkalmazott szerves kémiai átalakítás a Williamson-éterszintézis,² melynek során egy aktivált alkoholszármazék (jellemzően egy alkáli-alkoholát) valamint egy távozó csoportot tartalmazó alifás vegyület (általában alkil-halogenid) reakciójából kaphatjuk meg a kívánt étert.

Amennyiben aril-alkil-éterek előállítását akarjuk megvalósítani, alapvetően fenolszármazékok alkil-halogenidekkel történő reakcióját alkalmazhatjuk bázikus közeg jelenlétében (3. ábra).



3. ábra: Aril-alkil-éterek kialakítása Williamson-éterszintézissel

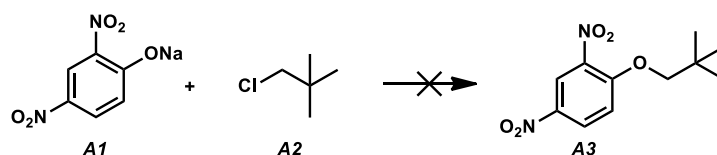
A reakció hatékonysága nagymértékben változhat a választott kiindulási anyagok tulajdonságainak függvényében. Az alkilcsoporthoz kapcsolódó távozó csoport esetében – ahogy a nukleofil szubsztitúciós reakciókban általában – a halogénatomok közül a jó a legjobb távozó csoport, a periódusos rendszerben fölfelé haladva pedig a reakció egyre nehezebbé válik, az alkil-kloridok átalakítása gyakran erélyes reakciókörülményeket igényel. Erre jelenthet jó áthidaló megoldást az *in situ* halogéncsere, vagyis a Finkelstein-reakció,³ melynek során az alkil-klorid esetleg -bromid mellett nátrium- vagy kálium-jodidot adagolnak a reakcióelegybe. Mivel az alkáli-kloridok több szerves oldószerben rosszabbul oldódnak, mint a -jodidok, a halogénatomok kicserélődhetnek, így eredményezve az éterszintézis szempontjából kedvezőbb alkil-jodid reagenst.

A halogenideken kívül alkalmazhatunk még alkil-szulfonátokat is, melyek a legtöbb esetben a megfelelő alkoholból egyszerűen előállíthatók, vagy kereskedelmi forgalomban is beszerezhetők. A leggyakrabban alkalmazott mezilát- illetve tozilát-származék mellett találkozhatunk az elektronhiányosabb, költségesebb, azonban reaktívabb triflát-származékok felhasználásával is.

Fontos tényező továbbá az alkilcsoport szterikus és elektronikus tulajdonsága is, így neopentil-halogenidek, vagy erősen elektronhiányos, például fluorozott alkil-halogenidek esetében szintén nehézkes reakcióra számíthatunk.

Mivel a fenolok az alkoholokhoz képest nagyságrendekkel erősebb savak, a deprotonálásukhoz – különösen, ha csak egyensúlyi mértékben szükséges – általában elegendő gyengébb bázisokat (nátrium-hidroxidot, -karbonátot, diizopropil-etilamint, stb.) alkalmazni. Az aromás gyűrűn elhelyezkedő szubsztituensek is nagyban képesek befolyásolni a fenolok savasságát, így *para*- vagy *orto*-pozícióban található elektronszívó csoportok több nagyságrenddel csökkenthetik azt, így a *p*-nitrofenol pKa értéke mindössze 7,15; míg a fenolé 9,95.

Ezzel párhuzamosan azonban a fenolszármazékok nukleofil karaktere, így reaktivitása csökken, mivel az oxigén nemkötő elektronpárjai elektronhiányos aromás rendszerek esetében nagyobb mértékben delokalizálódnak. Így hiába egyszerűbb kvantitatív mértékben deprotonálni az elektronhiányos fenolokat, az éterszintézis szempontjából kifejezetten hátrányos lehet ilyen szubsztrátum alkalmazása (lásd a 4. ábrán bemutatott példát).



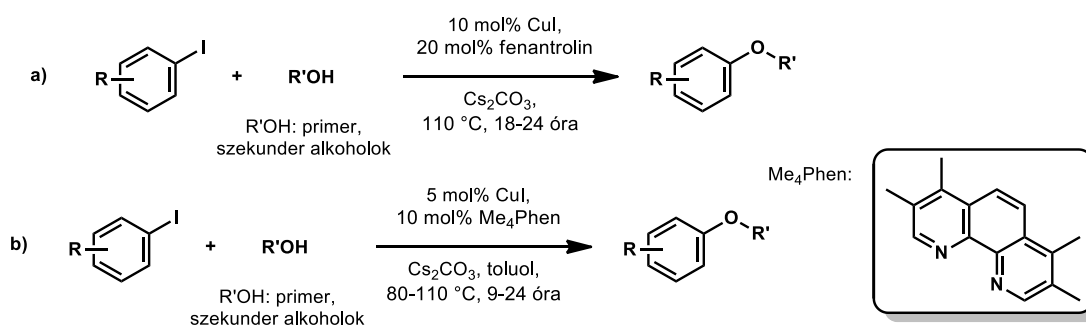
4. ábra: Egy kedvezőtlen párosítás Williamson-éterszintézis esetén

Ebből fakadóan – annak ellenére, hogy számos esetben kínál egyszerű és kézenfekvő megoldást – a Williamson-éterszintézis bázisra érzékeny szubsztrátumok, vagy a fent leírtak valamelyike miatt inaktívnak számító kiindulási anyagok esetében nem feltétlenül alkalmazható.

2.2.2 Az Ullman-típusú kondenzációs reakciók

Szintén hosszú múltra tekintenek vissza a Fritz Ullmann és munkatársai által kidolgozott, elemi réz jelenlétében végbemenő reakciók, köztük a szén-oxigén kötés kialakítására alkalmas Ullmann-kondenzáció.⁴ Habár az eredetileg kidolgozott eljárás sztöchiometrikus mennyiségű elemi réz alkalmazását igényli, illetve csak diaril-éterek előállítására alkalmas, a közelmúltban több réz(I)-só alkalmazásán alapuló katalitikus eljárást is leírtak, melyek a reakció alkalmazási körét nagyban kibővítették.

Mivel a legtöbb katalitikus Ullmann-kondenzációs reakció továbbra is diaril-éterek előállítására szolgált, S. L. Buchwald és munkatársai a 2000-es években publikáltak alifás alkoxicsoportok beépítésére alkalmas rézkatalizált eljárásokat is (5. ábra).⁵



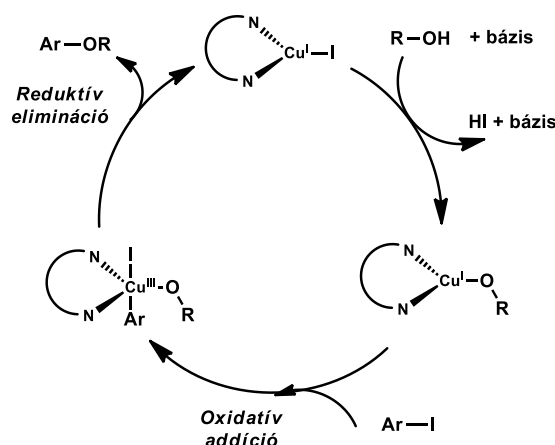
5. ábra: Aril-alkil-éterek kialakítása Ullmann-típusú, rézkatalizált reakcióban

Az aril-alkil-étereket ebben az esetben aromás jódvegyületek, valamint a megfelelő alkohol reakciójából, réz(I)-katalizátor, és egy fenantrolin-típusú ligandum jelenlétében kaphatjuk meg. Amennyiben a kapcsolni kívánt alkohol kedvező árú – például *n*-butanol, ciklopentanol, 2-propanol, vagy etanol – oldószerként is alkalmazható ezekben az

átalakításokban. Abban az esetben, ha drágább alkoholokkal (pl.: krotil- vagy benzil alkohol) kívánjuk megvalósítani az aril-éterek szintézisét, a legtöbb esetben esetében toluolt alkalmazhatunk oldószerként a C-O kötés kialakításához.

A kiindulási aril-halogenidek tekintetében elmondható, hogy alapvetően elektrondús, karboaromás jodidok funkcionálizálása valósítható meg jó termeléssel, a bróm-, klór- és fluorszármazékok nem mutattak aktivitást. A heteroaromás szubsztrátumok, valamint az elektronszívó szubsztituenst tartalmazó kiindulási vegyületek átalakítása változó hozamokat eredményezett.

A katalitikus Ullmann-reakció mechanizmusát tekintve hasonló a 2.3-as fejezetben részletesebben bemutatott keresztkapcsolási reakciókéhoz, a fő különbség a katalizátorfém oxidációs állapota, mely a réz esetében I és III között változhat (6. ábra).



6. ábra: A katalitikus Ullmann-kondenzáció feltételezett mechanizmusa

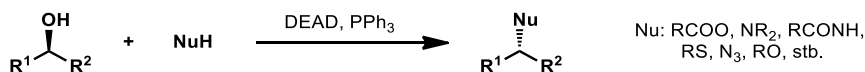
A rézkatalizált C-O kötés kialakításának gyakorlati alkalmazását alapvetően a szubsztrátumok szűkebb köre (elsősorban egyszerűbb szerkezetű aril-jodidok), valamint a rézkatalizátor nagyobb mennyisége (általában 5-10 mol% szükséges) is korlátozza, azonban így is hasznos eszközként szolgálhatnak aril-alkil-éterek szintézisében.

2.2.3 A Mitsunobu-reakció

Az 1960-as évek végén O. Mitsunobu és munkatársai ismertettek egy reakciót, melynek során alkoholokból és karbonsavakból kiindulva, egy foszfororganikus reagens, valamint dietil-azodikarboxilát felhasználásával észterek szintézisét valósították meg.⁶

Az azóta eltelt évtizedekben a Mitsunobu reakciót széleskörűen kiterjesztették,⁷ így megvalósítható alifás – elsősorban primer és szekunder – alkoholok funkcionálizálása számos

különböző típusú nukleofillel, így a karbonsavak mellett aminokat,⁸ amidokat,⁹ tiolokat,¹⁰ hidrogén-azidot,¹¹ C-H savakat,¹² vagy akár alkoholokat¹³ is használhatunk (7. ábra).



7. ábra: A Mitsunobu-reakció általános egyenlete

Ezt figyelembe véve nem meglepő, hogy a Mitsunobu-reakció számtalan alkalmazását publikálták akadémiai és ipari kutatók egyaránt,¹⁴ így természetes szénvegyületek totálszintézisében, valamint összetett gyógyszerhatóanyagok előállításában is egyaránt hasznos eszközként számolhatunk ezzel az eljárással. A reakció vonzerejét tovább növeli, hogy királis szekunder alkoholokból kiindulva a nukleofil csoport beépülése jellemzően a sztereocentrum inverziójával jár az S_N2 mechanizmusnak köszönhetően, így királis vegyületek előállításának sokszor kulcslépése ez az átalakítás.

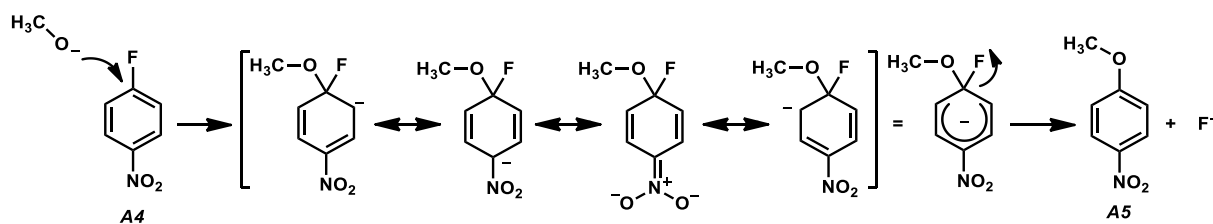
Jelen dolgozat témáját elsősorban az aril-alkil-éterek előállítására alkalmas reakciók alkotják, melyhez a Mitsunobu reakció esetében alifás (jellemzően primer) alkoholok fenol típusú nukleofilekkel történő reakciójából juthatunk. Mivel a leggyakrabban sztöchiometrikus mennyiségben szükséges trifenil-foszfin, valamint dialkil-azodikarboxilát reagensek költségesek, illetve a belőlük keletkező szennyezőktől sokszor nehézkes a kívánt termék elválasztása, a Mitsunobu-reakciót elsősorban összetett, érzékeny és nagy értékű molekulák előállításánál használják.

2.2.4 Aromás nukleofil szubsztitúciós reakciók

Habár az elektrofil szubsztitúciós reakcióknál jóval ritkábban alkalmazott átalakítás, az aromás nukleofil szubsztitúció is hatékony eszköz lehet aril-alkil-éterek létrehozására. Ebben az esetben az aromás szén-hidrogén kötés funkcionálizálása helyett egy távozócsoport szubsztitúciója valósítható meg. Mechanizmusukat tekintve az aromás nukleofil szubsztitúciók nagy változatosságot mutatnak, az egyszerűbb kationos, illetve gyökös reakcióktól az ANRORC (a nukleofil addíciója, gyűrűfelnylás majd gyűrűzáródás), valamint az arin intermediereken keresztül lejátszódó átalakításokig.

Mivel az aril-alkil-éterek szintézisében döntő többségében az addíciós-eliminációs mechanizmuson keresztül végbemenő reakciók szerepelnek, a dolgozatban csak ezeket az eljárásokat tárgyalom részletesen. Szemben az alifás nukleofil szubsztitúciókkal, melyek esetében a halogénatomok növekvő méretével a reaktivitásuk is növekszik, az aromás

szubsztitúciók esetében a legjobb távozócsoport a fluor (illetve a nitrocsoporthoz). Ezenél számottevően gyengébb reaktivitásúak a klórszármazékok, míg a bróm- és jódvegyületek gyakorlatilag teljesen inaktívak ilyen átalakításokban. Ennek oka az, hogy az alifás szubsztitúciók esetében a távozócsoportok közötti rangsort alapvetően a távozó ion stabilitása, illetve a hidrogénionnal képzett származékának savassága adja meg, így a halogenidek közül a legstabilabb jodidion lesz a legjobb távozócsoport. Ezzel ellentétben az aromás szubsztitúciók esetében – mechanizmusukból (8. ábra) fakadóan – az *ipso* szénatom elektronsűrűsége, ezáltal a távozócsoport polarizáló hatása, -I effektusa játszik döntő szerepet.



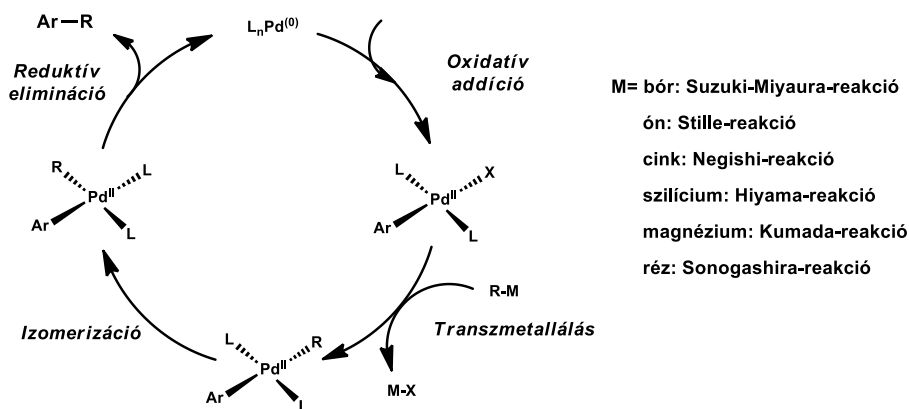
8. ábra: Az addíciós-eliminációs S_NAr reakció mechanizmusa a 4-nitrofluorbenzol (A4) példáján bemutatva

Mivel a reakció sebességhatározó lépése a negatív töltéssel rendelkező Meisenheimer-komplex kialakulása, az erős elektronszívó csoportok jelenléte – főként *para*-, illetve *orto*-pozícióban – stabilizálja ezt az intermediert, ezáltal növeli a reakció hatékonyságát.

Az S_NAr reakciók lehetséges szubsztrátumainak köre viszonylag szűk, ennek ellenére ez az átalakítás jó kiegészítője az aril-alkil-éterek szintézisére alkalmazott Williamson-éterszintézisnek azon esetekben, mikor az aromás rendszer erősen elektronhiányos, és így a fenol típusú szubsztrátumok reaktivitása alacsonyabb.

2.3 Keresztkapcsolási reakciók alkalmazásai

Bár az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók már több mint fél évszázados múltra tekintenek vissza, sokáig ezek a reakciók kizárólag szén-szén kötések kialakítására voltak alkalmasak. A keresztkapcsolások általános sémája szerint egy aromás halogenid, valamint egy fémorganikus vagy elemorganikus vegyület reakciójából kaphatjuk a kívánt terméket, melyhez egy alacsony oxidációs állapotú átmenetifém, például palládium-, platina- esetleg nikkelkomplex katalitikus jelenléte szükséges. A reakció általános mechanizmusát az 9. ábra mutatja be, amelyben az elemorganikus vegyületek különböző típusai alapján a felsorolt névreakciókat különböztethetjük meg.



9. ábra: A keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

Az átalakítások hajtóerejét a keletkező fém halogenidek és szerves vegyületek stabilitása, illetve a kiindulási elemorganikus vegyületekhez és szerves halogenidekhez viszonyított alacsonyabb energiaszintje adja. Az első elemi lépés az oxidatív addíció, melynek során a katalizátor fémcentrumba formálisan beékelődik az aromás csoport és a halogénatom közé. Ezt követően a második, transzmetallálási reakciólépésben a másik szerves csoport is a katalizátor fémcentrumához kapcsolódik. Ezt követően a palládium-komplexen egy belső, *transz-cisz* izomerizációnak is végbe kell mennie, hogy a szerves ligandumok térben közel kerüljenek egymáshoz, a katalitikus ciklus zárólépésének lejátszódásához. A reduktív eliminációs elemi lépés eredményeként alakul ki a kívánt szén-szén kötés és keletkezik a termék, illetve visszkapjuk az alacsony oxidációs állapotú fémkomplext, amely alkalmas egy újabb katalitikus ciklus megvalósítására.

Elméleti számítások azt mutatják, hogy a katalizátor, valamint az alkalmazott reagensek függvényében mindhárom elemi lépés lehet sebességhatározó.¹⁵ Abban az esetben, ha a halogéntartalmú szubsztrátum és a katalizátor-komplex között kialakuló kölcsönhatás gyenge (általában a kései átmeneti fémek esetében, pl.: arany, ezüst), a sebességhatározó lépés az oxidatív addíció. Amennyiben ez a kölcsönhatás erős (így korai átmeneti fémek esetén, pl.: nikkel), akkor a legnagyobb energiabefektetést a reduktív elimináció igényli, míg a kiegyensúlyozott esetben (pl.: palládium, platina) a transzmetallálás lesz a sebességhatározó lépés. Összességében ez utóbbi eset vezet a legkisebb aktiválási energiához, vagyis a legkevésbé erélyes reakciókörülményekhez, és leginkább szelektív átalakításokhoz. Ez magyarázza például a költségesebb palládiumkomplexek széleskörű alkalmazását.

A keresztkapcsolási reakciók fő vonzerejét többek közt a sokoldalúságuk és nagyfokú kemoszelektivitásuk adja, melynek köszönhetően számos olyan átalakítás megvalósítható –

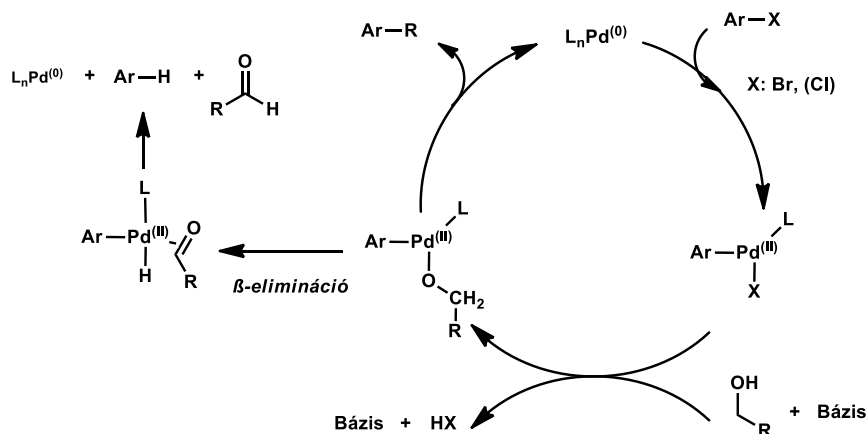
többnyire enyhe reakciókörülmények közt – melyeket a hagyományos szintetikus eszköztárral nem lehetne kivitelezni. Ebből kifolyólag mára a konvergens szintézisek, valamint a kései fázisú átalakítások nélkülözhetetlen eszközévé vált a 2010-ben kémiai Nobel-díjjal jutalmazott tudományterület.

2.3.1 Aril-alkil-éterek kialakítása palládiumkatalizált reakciókban

A szén-szén kötés kialakításán túl, a '90-es években J. F. Hartwig és S. L. Buchwald úttörő munkája nyomán lehetőség nyílt szén-nitrogén kötés hatékony kialakítására is keresztkapcsolási reakciókban, mely hamar széles körű alkalmazást nyert mind természetes vegyületek totálszintézisében, mind jelentős gyógyszervegyületek ipari előállításában.¹⁶

Valamivel később, 1996-ban megjelentek a szén-oxigén kötés kialakítását célzó munkák, melyek kezdetben az aril-alkil-éterek intramolekuláris kialakítását célozták, így dihidro-benzofurán, illetve krománszármazékok előállítását tették lehetővé.¹⁷ A következő években megjelentek az intermolekuláris éterszintézisek is, melyek hatékony végrehajtásához rendszerint gondosan megtervezett, új típusú foszfán-ligandumok alkalmazása volt szükséges.¹⁸ Ez az igény a C-C és C-O kötés kialakítására alkalmas kapcsolási reakciók mechanizmusai közötti különbségekre vezethető vissza. Mivel az ekkor már széles körben alkalmazott keresztkapcsolások redukzív eliminációs lépése jóval könnyebben lejátszódott, így a szén-szén kötés kialakításával járó reakciók megvalósítása a legtöbb esetben nem igényelt speciális katalizátorok alkalmazását.¹⁹

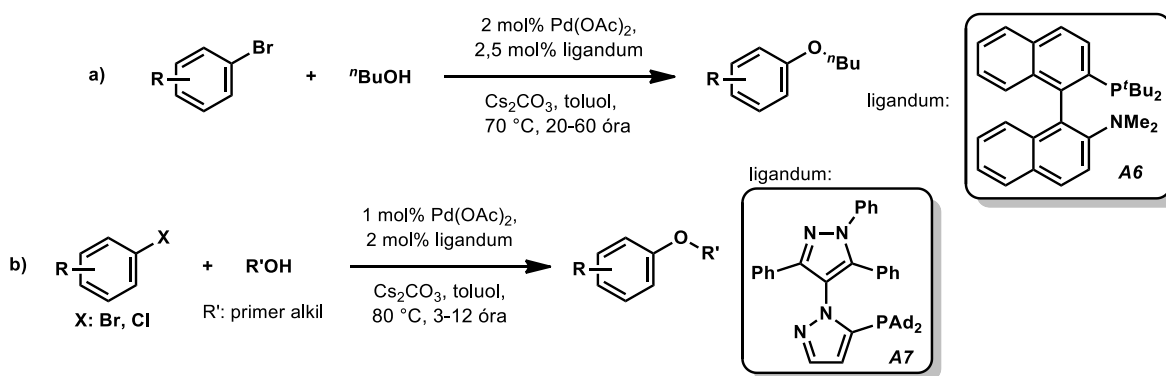
A nehézkes redukzív elimináció mellett a palládiumkatalizált éterszintéziseket nehezítő másik tényező a palládium-alkoxid intermediereken lejátszódó β -hidrid eliminációs mellékreakció, mely a kiindulási aril-halogenidek redukcióját eredményezheti primer illetve szekunder alkoholok kapcsolása esetén (10. ábra).



10. ábra: A C-O kötés kialakításával járó keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

Ennek visszaszorítására nagy térigényű foszfán ligandumok alkalmazhatók, melyek nagy Tolman-szög értéke valószínűtlenné teszik, hogy a katalitikusan aktív fémcentrumhoz egynél több ilyen ligandum kapcsolódjon. Ugyanakkor több kétfogú ligandumot is találhatunk (pl.: BINAP) ebben a családban, illetve a foszfánok aromás csoportjai π -donor ligandumként viselkedve gondoskodhatnak a fémcentrum koordinatív telítettségéről.^{20c}

Így a kétezres évek elejétől kezdve több jelentős közlemény született az intermolekuláris szén-oxigén kötés kialakításával kapcsolatban, melyek első sorban aril-bromidok, valamint hosszabb szénláncú alkoholok kapcsolását írták le (11. ábra).²⁰



11. ábra: Aril-alkil-éterek kialakítása palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakcióban

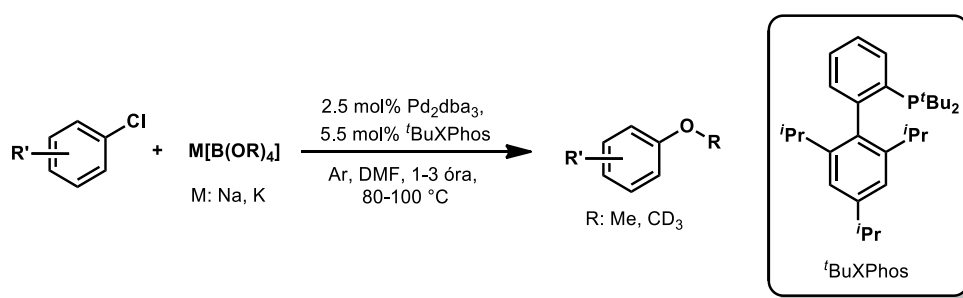
A legtöbb kifejlesztett eljárás erős bázis jelenlétét – pl.: cézium-karbonát, nátrium- vagy kálium-*terc*-butoxid – igényelte, oldószerként pedig elsősorban vízmentes toluolt használtak. A megfelelő szelektivitás, és jó hozamok biztosítása érdekében a szerzők számos nagy térigényű, dialkil-bifenil-foszfán típusú ligandum (pl.: A6 és A7) szintézisét is megvalósították, majd ezek katalitikus alkalmazhatóságát széleskörűen vizsgálták. Emellett a közelmúltban leírták olyan – azóta kereskedelmi forgalomban is hozzáférhető – palladaciklus

típusú prekatalizátorok szintézisét, melyek segítségével aril-alkil-éterek akár szobahőmérsékleten is előállíthatók keresztkapcsolási reakcióban.²¹

Ennek eredményeképp napjainkban több tucatnyi ligandum és palládiumforrás kapható kereskedelmi forgalomban, így jó eséllyel találhatunk hatékony katalizátort a megvalósítani kívánt éterszintézishez. A ligandumok jelenlegi magas ára ugyanakkor korlátozza az aril-alkil-éterek keresztkapcsolási reakciókban történő ipari szintézisét, így a közeljövőben feltehetőleg elsősorban a nagy értékű gyógyszerhatóanyagok előállítása során találkozhatunk majd méretnövelt palládiumkatalizált éteresítési reakciókkal.

2.3.2 Aromás klórvegyületek metoxilezése borát-sók felhasználásával – korábbi kutatási eredményeink

Kutatócsoportunkban korábban kidolgozásra került egy szén-oxigén kötés kialakítására alkalmas keresztkapcsolási reakció, melynek segítségével aromás klórvegyületek metoxilezése valósítható meg. Katalizátorként a hasonló reakciókból is ismert trisz(dibenzilidénaceton)dipalládium(0) (Pd_2dba_3) palládiumforrást valamint egy dialkil-bifenil-foszfán típusú ligandumot, a $^t\text{BuXPhos}$ -t alkalmaztuk. A metoxicsoport forrása – eltérően a korábbi palládiumkatalizált éterszintézisektől – nem a megfelelő alkohol vagy annak alkálifém sója volt, hanem a keresztkapcsolási reakciókban addig még nem alkalmazott nátrium- illetve kálium tetrametil-borát (12. ábra).²²



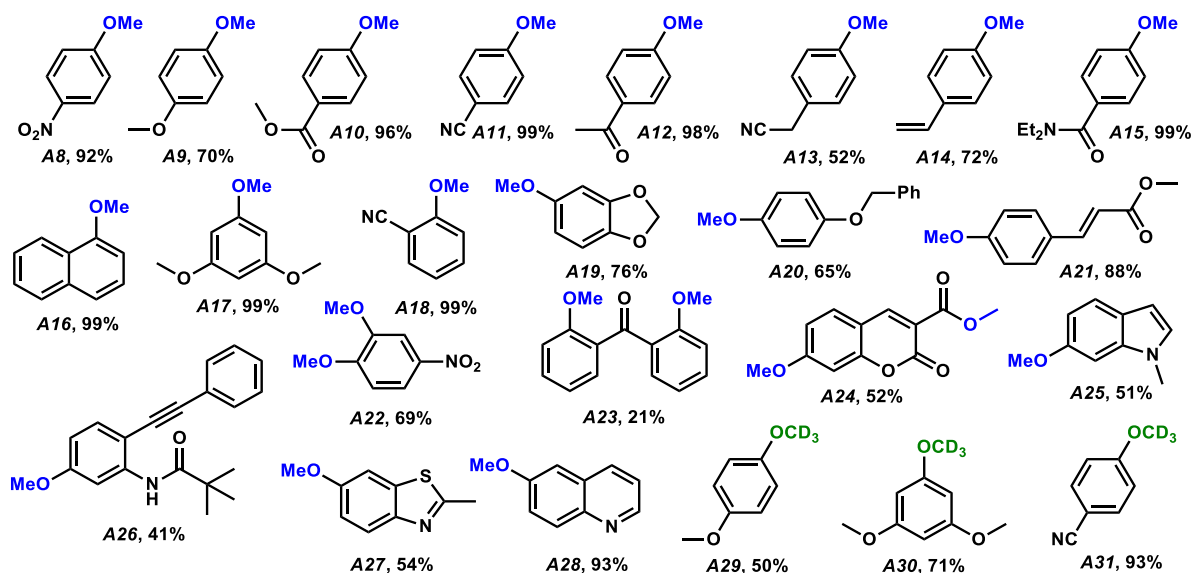
12. ábra: Aril-metil-éterek palládiumkatalizált szintézise borát sók felhasználásával

Ezek a reagensek könnyen hozzáférhető alapanyagokból, nátrium- vagy kálium-borohidrid illetve metanol reakciójából egyszerűen előállíthatók. Szemben az alkálifém-alkoholátokkal, a szimmetrikus tetraalkil-borát sók nem mutatnak erősen higroszkópos tulajdonságokat, így a hosszabb távú tárolásuk sem jelent gondot.

A palládiumkatalizált kapcsolási reakció oldószereként számos poláris aprotikus oldószert megvizsgáltunk, melyek közül a dimetil-formamid bizonyult a leghatékonyabbnak, illetve

aktív kiindulási vegyületek esetében a feldolgozási szempontból előnyösebb 1,4-dioxánt is megfelelőnek találtuk.

A reakció alapanyagainak körét vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy az elektronhiányos klórvegyületek metoxilezése könnyedén megvalósítható, akár 80 °C-os hőmérsékleten is, míg az elektrondús aromás szubsztrátumok 100 °C-on is nehezkesebb reakciókat, és általában szerényebb hozamokat eredményeztek. A metoxicsoport beépítése mellett több szubsztrátum esetében megvalósítottuk az egyre nagyobb jelentőséggel bíró deuterometoxilezési reakciót is, melyhez deuterált metanolból előállított borát sót használtunk fel (13. ábra). Az ábrán kék illetve zöld színnel jelölt alkoxicsoportok kerültek beépítésre, az **A24**-es jelű vegyület esetében pedig a reakció végbemenetelével együtt az etilészter kiindulási vegyület átésztereződését is megfigyeltük.



13. ábra: A metoxilezési reakcióban előállított termékek köre, az izolált kitermelés feltüntetésével

A reakció széleskörű alkalmazhatóságát biztosítja az enyhén bázikus közeg, melynek köszönhetően érzékenyebb funkciós csoportokat, úgy, mint alifás (**A13**-as vegyület) és aromás nitrileket (**A11**, **A18**, **A31**), ketonokat (**A12**, **A23**), észtereket (**A10**, **A21**), nitrovegyületeket (**A8**, **A22**) vagy épp amidokat (**A15**, **A26**) tartalmazó kiindulási anyagok hatékony átalakítása is megvalósítható.

Ahogy a palládiumkatalizált éterszintéziseknél általában megfigyelhető, az elektronhiányos szubsztrátumok reakciója magasabb konverzióval valósítható meg azonos körülmények közt, mint az elektrondúsabb kiindulási vegyületeké. Így a klóratomhoz képest *para*-helyzetben nitro- (**A8**-as vegyület) vagy acetylcsoportot (**A12**) tartalmazó szubsztrátum teljes

konverzióval és kiváló kitermeléssel szolgáltatta a kívánt terméket, míg az elektrondús *p*-klóranizol átalakítása (**A9**) valamivel nehezkesebb volt.

A metanolnál hosszabb szénláncú alkoholok beépítésének gátja ebben az esetben a megfelelő borát reagens előállítása volt, ami már etanol esetében is problémásnak, és nehezen reprodukálhatónak bizonyult. A metoxicsoport beépítésében azonban hasznos eszköz ez az eljárás, amit egy totálszintézisben való alkalmazása is alátámaszt.²³

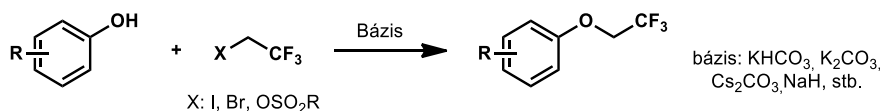
2.4 Szintetikus lehetőségek aril-2,2,2-trifluoretil-éterek előállítására

Annak ellenére, hogy az aril-2,2,2-trifluoretil-éterek igen nagy jelentőséggel bírnak a gyógyszeripar és a vegyipar különböző területein, a trifluoretoxi-csoport aromás vegyületekbe történő beépítésére meglepően szűk szintetikus eszköztár áll rendelkezésünkre.

Ennek elsődleges oka a fluoralkil csoportok különleges tulajdonságaiban keresendő. Egyfelől a fluortartalmú szerves vegyületek kivételesen apolárisak, ebből fakadóan a forráspontjuk is rendszerint jóval alacsonyabb, mint a fluort nem tartalmazó rokonvegyületeké. Erre jó példa a jódetán, valamint a trifluoretil-jodid összevetése: előbbi forráspontja 72-73 °C, míg a jóval nagyobb mólsúlyú fluorozott származéké mindössze 54,8 °C. Emellett a fluor nagy elektronegativitásának köszönhetően a fluororganikus vegyületek – így az alkilezésre, vagy alkoxilezésre alkalmas reagentek is – elektronhiányosabbak a hagyományos analogonjaiknál, ami sok esetben nagymértékben befolyásolja a reaktivitásukat is. Ebből kifolyólag az aril-trifluoretil-éterek előállítására leggyakrabban alkalmazott reakciók némileg szokatlan összképet mutatnak; a következőkben ezt ismertetem részletesebben.

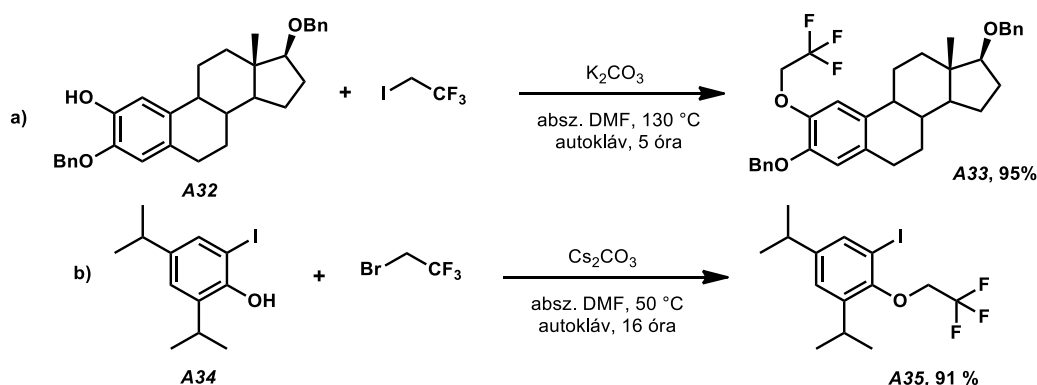
2.4.1 A trifluoretoxi-csoport beépítése Williamson-éterszintézissel

Ahogy a 2.2.1-es alfejezetben is említésre került, az aril-trifluoretil-éterek Williamson-éterszintézissel történő kialakításához fenolszármazékok és trifluoretil-elektrofilek bázikus környezetben végbemenő reakciójára van szükségünk. Ilyen elektrofil reagensként az irodalomban leginkább trifluoretil-halogenidekkel, valamint szulfonátokkal találkozhatunk, míg bázisként gyenge (pl.: KHCO_3) és erős (pl.: NaH) bázisokat egyaránt alkalmaznak (14. ábra).



14. ábra: Aril-trifluoretil-éterek előállítása Williamson-éterszintézissel

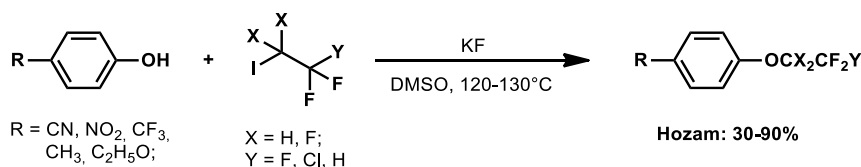
A trifluoretil-halogenidek alkalmazása esetében a reagensek illékonyága meghatározó tényező, így méretnövelhető és üzemesíthető szintézissel nem is igen találkozhatunk, inkább csak laboratóriumi méretű reakciókban szerepel a trifluoretil-jodid (fp.: 54,8 °C) és trifluoretil-bromid (fp.: 26-27 °C). Emellett a trifluormetil-csoport erős elektronszívó hatása miatt a szén-jód, illetve szén-bróm kötés polaritása is eltérő az etil-jodidhoz, és etil-bromidhoz képest, így elektrofil halogénezési mellékreakció is előfordulhat a trifluoretil-jodid esetében. Mindemellett alkalmas szubsztrátumok esetében, megfelelő reakciókörülményeket választva, ezekkel a reagensekkel is megvalósíthatunk hatékony trifluoretilezési reakciókat, amint azt gyógyszerkémiiai példák is jelzik (15. ábra).²⁴



15. ábra: Trifluoretil-jodid illetve -bromid alkalmazása éterek előállításában

Ugyanakkor a választott oldószer, illetve a zárt reakcióedény, és a jóval a reagens forráspontja fölötti reakcióhőmérséklet kérdésessé teszi az eljárások méretnövelhetőségét.

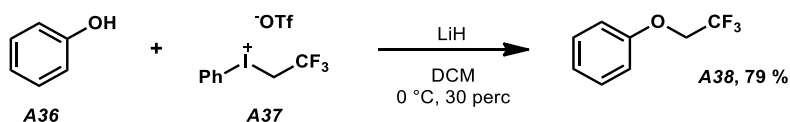
Indiai kutatók a trifluoretil-csoport mellett egyéb, rövid szénláncú fluoroalkil-csoport beépítését is vizsgálták fenolszármazékok, és a megfelelő jódvegyületek felhasználásával.²⁵ Ebben az esetben DMSO oldószerben, magas hőmérsékleten, zárt edényben, kálium-fluorid bázis jelenlétében hajtották végre egyszerű szubsztrátumok átalakítását (16. ábra).



16. ábra: Fenolok fluoralkilezése kálium-fluorid jelenlétében

Az erélyes reakciókörülmények miatt még az alkalmazott, szerkezetileg *para*-szubsztituált fenolszármazékok esetében is erősen változó, többször gyenge hozammal jutottak a kívánt termékhez. A cikk szerzői a vizsgálták továbbá a kálium-fluorid szerepét is a reakcióban, ahol azt találták, hogy nem csupán bázisként viselkedik, hanem komplexet képez a kiindulási fenolszármazékokkal, ezáltal növelve azok reaktivitását. Ugyanakkor a reakcióban formálisan keletkező, sztöchiometrikus mennyiségű hidrogén-fluorid, valamint a fent leírt reakciókörülmények nem teszik iparilag alkalmazhatóvá ezt a reakciót az aril-fluoralkil-éterek szintézisében.

A trifluoretil-jodid reaktívabb illetve kevésbé illékony alternatívájaként hipervalens jódvegyületek is alkalmazhatók fenolok trifluoretilezésében. Umemoto és munkatársai a '80-as évek végén írták le fluoralkil-jodónium sók előállítását és reakcióit különböző nukleofilekkel.²⁶ A példák közt szerepelt a fenil-trifluoretil-jodónium triflát (A37) reakciója fenollal, melyből jó kitermeléssel állították elő a fenil-trifluoretil-étert (A38, 17. ábra).

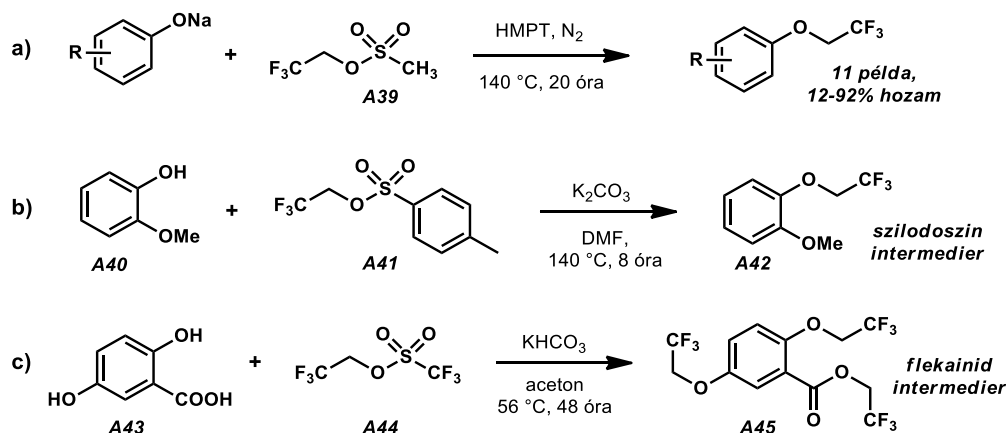


17. ábra: Jodóniumsó alkalmazása fenol trifluoretilezésére

Az átalakítás ebben az esetben lítium-hidrid bázis jelenlétében, 0 °C-os hőmérsékleten is fél órán belül végbement, ami jól mutatja a hipervalens jódvegyületek fokozott reaktivitását. Az aktívabb reagensek velejárója ugyanakkor az alacsonyabb kemoszelektivitás, így érzékenyebb, vagy több nukleofil centrumot tartalmazó szubsztrátumok funkcionálizálása ilyen körülmények között nem megvalósítható. Emellett a jodóniumsók költséges előállítása, valamint legtöbb esetben robbanásveszélyes tulajdonságai kedvezőtlenül teszik a méretnövelt alkalmazásaikat.

Ebből kifolyólag fenolszármazékok trifluoretilezésekor, ipari eljárásokban elsősorban különböző trifluoretil-szulfonátok alkalmazásával találkozhatunk. Az olcsóbb – és egyben kevésbé reaktív – trifluoretil-metánszulfonát (A39) és -toluolszulfonát (A41) mellett a

nagyobb reaktivitású trifluoretil-trifluormetánszulfonátot (**A44**) is számos szabadalmi hivatkozásban találhatjuk meg, alkalmazásukra pedig az 18. ábra mutat be példákat.²⁷

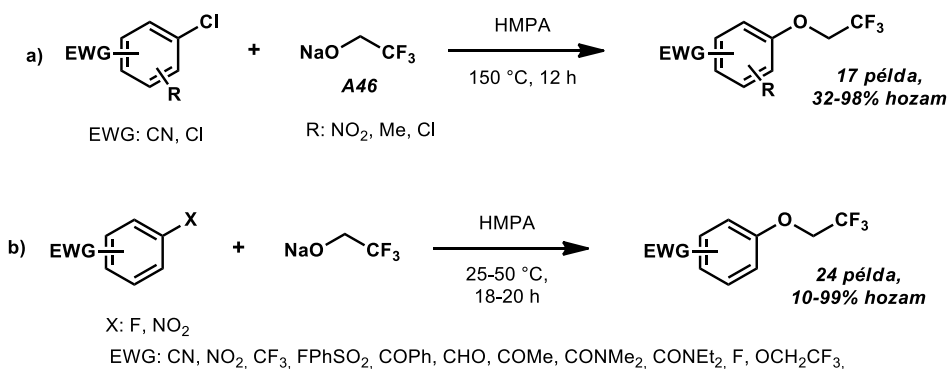


18. ábra: Trifluoretil-szulfonátok alkalmazása Williamson-éterszintézisben

A reakció hatékony végrehajtása érdekében a szulfonátok esetében általában nem szükséges erős bázis alkalmazása, trifluoretil-triflát alkalmazása esetén viszonylag alacsony hőmérsékleten is megvalósítható a reakció. Abban az esetben, ha a kiindulási fenolszármazék elérhető, és nem különösebben bomlékony, a trifluoretil-aril-éterek előállításának hatékony és előszeretettel alkalmazott módja a szulfonátokat alkalmazó Williamson-éterszintézis.

2.4.2 A trifluoretoxi-csoport beépítése aromás nukleofil szubsztitúcióval

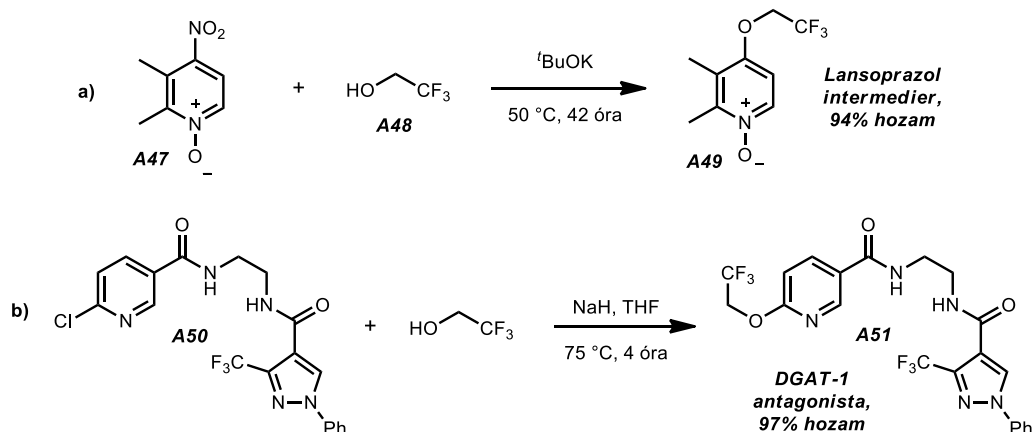
Amennyiben az éterszintézis prekurzoraként használni kívánt fenolszármazék valamilyen okból kifolyólag nem elérhető, vagy nem kívánatos az alkalmazása (pl: magas ár, bomlékonyság, kedvezőtlen reaktivitás), az aromás nukleofil szubsztitúció jó alternatív eljárás lehet a trifluoretoxi-csoport bevitelére. Ebben az esetben az aromás szubsztrátum távozócsoportjaként a halogénatomok közül a klór és fluor lehet alkalmas jelölt, illetve a nitrocsoport szubsztitúciója is megvalósítható. Az egyes szubsztrátumok reaktivásbeli különbségét jól mutatják a 19. ábrán látható, '80-as években megjelent publikációk, melyeknél elektronhiányos aril-kloridok, fluoridok, valamint nitrovegyületek trifluoretoxilezését valósították meg nátrium-trifluoretoxid (**A46**) segítségével.²⁸



19. ábra: Aromás kloridok, fluoridok és nitrovegyületek nukleofil szubsztitúciója nátrium-trifluoretoxiddal

Míg az aromás klórvegyületek nukleofil szubsztitúciójának megvalósításához még erősen aktivált, elektronhiányos szubsztrátumok esetében is 150 °C-os hőmérsékletre volt szükség, addig a fluort vagy nitrocsoportot tartalmazó analóg vegyületek átalakítása akár szobahőmérsékleten is hatékonyan végbemegy. Mindazonáltal a kevésbé elektronhiányos (pl. *o*-difluorbenzol, 15%-os hozam) fluorszármazékok reakciója jóval nehezkesebb volt, az elektronküldő csoportot tartalmazó szubsztrátumok (pl. *o*-etoxi-nitrobenzol) pedig egyáltalán nem léptek reakcióba az adott körülmények közt.

A gyógyszerkémiai alkalmazások közt azonban több jelentős S_NAr reakciót is találhatunk. Az 20. ábrán látható a Takeda Gyógyszergyár "blockbuster" hatóanyaga, a lansoprazol intermedierének (A49) szintézise, valamint szintén a Takeda kutatói által publikált, metabolikus szindróma kezelésére tervezett "lead" molekula (A51) előállítása.²⁹

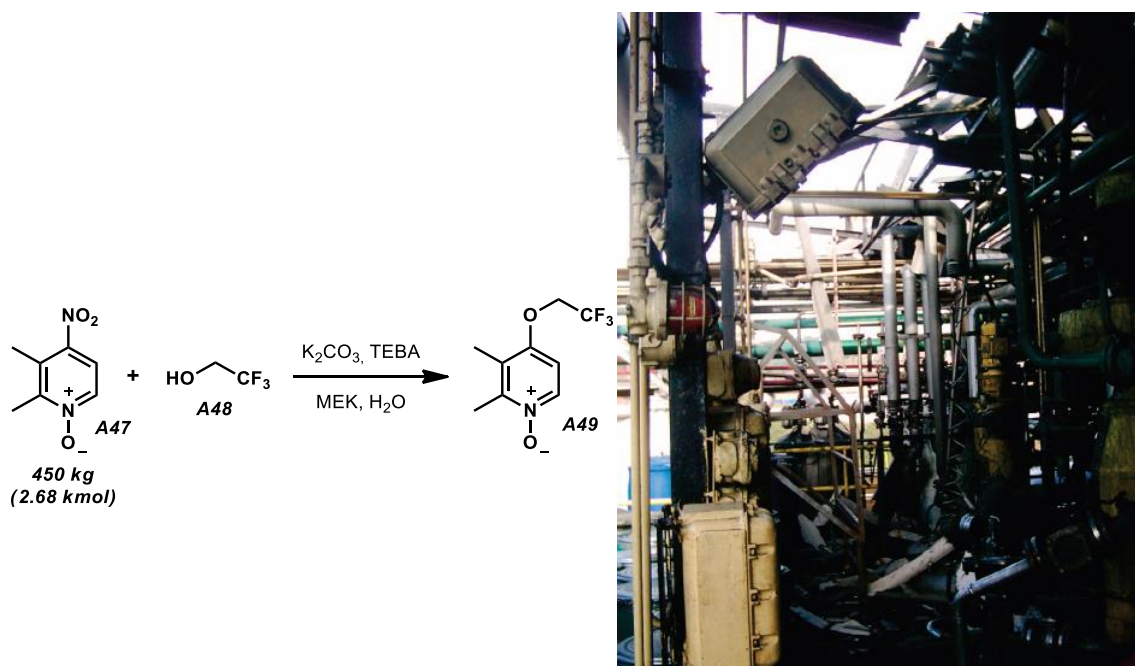


20. ábra: Az S_NAr típusú trifluoretoxilezés gyógyszerkémiai alkalmazásai

Mindkét esetben kiváló kitermeléssel valósították meg az elektronhiányos piridin gyűrű funkcionálizálását, az első esetben nitrocsoportot, míg a második esetben klóratomot cseréltek trifluoretoxi-csoportra. A reakciók erős bázis jelenlétében, viszonylag alacsony hőmérsékleten

zajlottak, de az ipari méretben, hatalmas mennyiségben gyártott lansoprazol intermediert kálium-karbonát bázis segítségével állítják elő.

Ahogy az a fenti példákból is látható, kellően aktív kiindulási anyagok esetében kiváló hatékonysággal alkalmazható az aromás nukleofil szubsztitúció (hetero)aril-trifluoretil-éterek előállítására. Ugyanakkor a biztonságtechnikai szempontból a nitrovegyületek bázikus átalakítása kiemelt figyelmet igényelnek, amit jól példáz egy 2007-es publikáció, ami a lansoprazol intermediérének (A49) szintézise során, Spanyolországban bekövetkezett ipari balesetet mutat be (21. ábra).³⁰



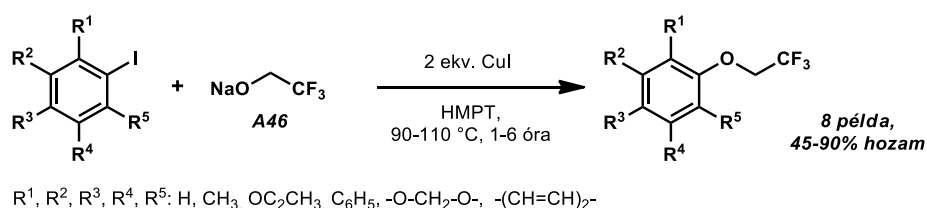
21. ábra: Az ipari méretben alkalmazott eljárás körülményei, és a reaktor „hűlt helye”

A nagyméretű reakcióban oldószerként metil-etil-keeton és víz elegyét alkalmazták, fázistranszfer katalizátor (tri-*n*-butil-ammónium-klorid) és kálium-karbonát bázis jelenlétében. A reagensek beadagolása után kontrollálatlan exoterm reakció indult be, amely végül gyors gázfejlődéshez, és a reaktor felrobbanásához vezetett. A szerencsétlen esethez feltehetően a szilárd halmazállapotban lévő kálium-karbonát rossz hőátadása, valamint a nitrovegyület robbanékonyága vezetett. A számtalanszor, szigorúan ellenőrzött körülmények közt végrehajtott reakció csupán egyszer vezetett ilyen eredményre, ami mindenképp elővigyázatosságra inti a nitrovegyületekkel dolgozó szerves kémikusokat.

2.4.3 Átmenetifém-katalizált trifluoretokilezési reakciók

Az aromás halogenidek trifluoretokilezése nem csak aromás nukleofil szubsztitúcióval, hanem különböző átmenetifém-katalizált reakciókban is megvalósítható. Ebben az esetben az aril-jodidok illetve -bromidok számítanak a leginkább reaktív kiindulási vegyületeknek, aril-kloridok átalakítására kevés példát találhatunk, míg az aril-fluoridok inaktívak az ismert katalitikus eljárásokban.

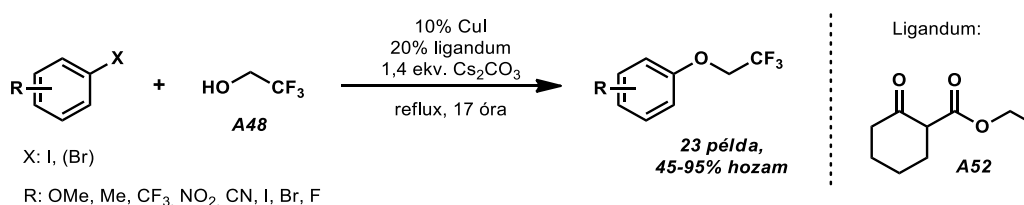
Az első átmenetifém által segített trifluoretokilezést 1985-ben japán kutatók írták le, amely a hagyományos Ullmann-kondenzációs körülmények alkalmazására épült (22. ábra).³¹



22. ábra: Ullman-kondenzációs reakció aril-trifluoretil-éterek előállítására sztöchiometrikus mennyiségű réz jelenlétében

A különbözően szubsztituált jódbenzol-származékokat sztöchiometrikus mennyiségű réz-jodid jelenlétében, erősen bázikus, trisz(dimetilamino)foszfin oldószerben, magas hőmérsékleten alakították át nátrium-trifluoretoxid segítségével. Az alapvetően egyszerű szerkezetű szubsztrátumokat, melyek elsősorban alkil, alkenil, alkoxi, és fenil szubsztituens tartalmaztak jellemzően közepes vagy jó hozammal alakították át a kívánt trifluoretil-éterré.

Több évtizeddel később találhatunk először példát katalitikus trifluoretokilezési reakcióra, mely szintén elsősorban jódvegyületek átalakítását célozta meg, rézkatalizátor, és egy egyszerű, keto-észter típusú ligandum (A52) jelenlétében (23. ábra).³²

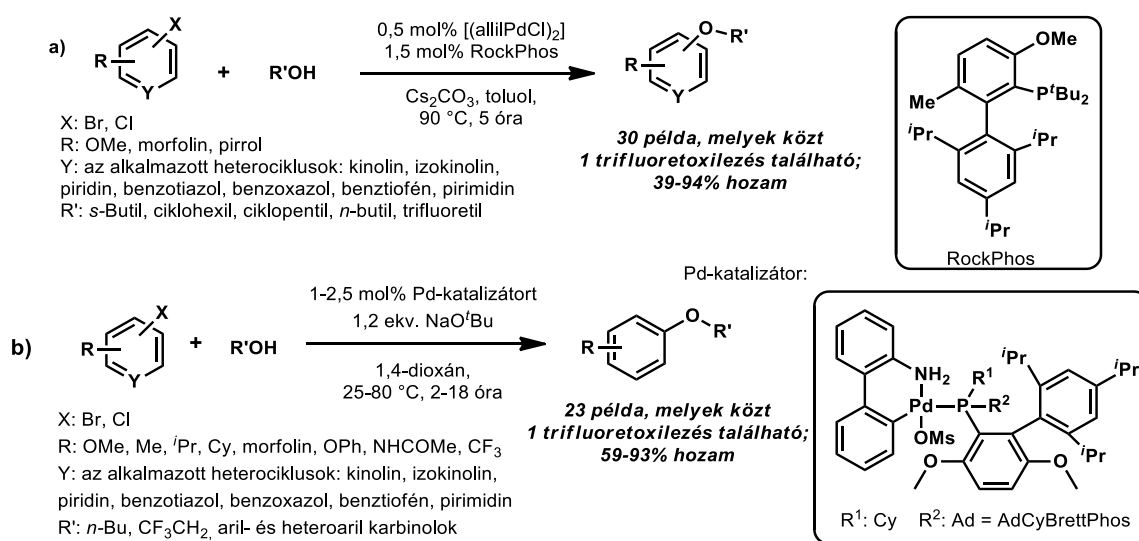


23. ábra: Széleskörűen alkalmazható rézkatalizált trifluoretokilezési reakció

A szubsztrátumok körét vizsgálva elektronszívó- és elektronszállító-csoportot tartalmazó karboaromás jódvegyületeket egyaránt találhatunk, melyekből általában jó hozammal nyerték a kívánt fluoralkil-étereket. Néhány esetben aril- és vinil-bromidok reakcióját is

megvalósították, amennyiben jód és brómatomot egyaránt tartalmazott a kiindulási vegyület, a jódatom szubsztitúciója szelektíven megvalósítható volt. Az átalakításban az aril-kloridok teljesen inaktívnak bizonyultak, heteroaromás szubsztrátumok közül pedig példaként egyedül a 3-jódpiridin reakcióját találhatjuk meg.

Míg a rézkatalizált átalakítások elsősorban aril-jodidok trifluoretokilezését tették lehetővé, az aromás brómszármazékok széleskörű és hatékony alkoxilezését S. L. Buchwald kutatócsoportja oldotta meg. Munkájuk során új foszfán ligandumok szintézisét valósították meg, melyek alkalmazásával számos különböző alkoxicsoport aromás és heteroaromás magba történő beépítésére nyílt lehetőség (24. ábra).³³



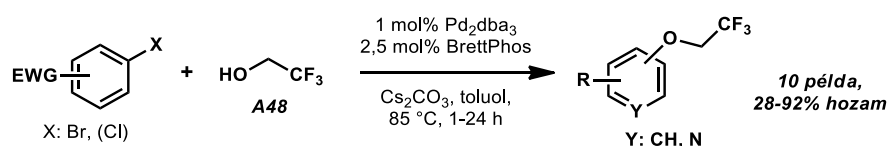
24. ábra: Szén-oxigén kötés kialakítása palládiumkatalizált reakcióban

A kapcsolási reakciók mindkét katalizátorrendszer esetében apoláris oldószerben, erős bázis jelenlétében zajlottak, primer- és szekunder alkoholok széles körének beépítésével. Elektrondús és -hiányos aromás szubsztrátumok reakciói egyaránt jó, illetve kiváló hatékonysággal és szelektivitással mentek végbe, amihez a különösen nagy térigényű, gondosan megtervezett foszfán ligandumok használata elengedhetetlen volt. A korábbi, 2011-es cikk esetében a RockPhos néven forgalomban lévő, di-tercbutil-bifenil szerkezeti egységet, és számos szubsztituenst tartalmazó foszfán ligandum mellett egy igen reaktív palládium-komplex alkalmazása vezetett célra. Amennyiben a meglehetősen költséges ligandumot más, korábban hatékonynak számító foszfánra cserélték, a reakció hatékonysága drámaian leromlott.

A későbbi, 2018-as publikáció esetében a katalizátorrendszer még speciálisabb, egy előre elkészített palladaciklusos prekatalizátor volt. A komplex központi atomjához a RockPhos

szerkezetéhez hasonló, ám annál is összetettebb, AdCyBrettPhos foszfán ligandum kapcsolódott. A különleges palládium-komplex használatának köszönhetően a reakciókörülmények a korábbiaknál enyhébbek voltak, így lehetőség nyílt az éterszintézis megvalósítására már szobahőmérsékleten is. A kidolgozott eljárások kétségkívül hatékony megoldást nyújtanak aril-alkil-éterek előállítására, így a trifluoretóxi-csoport beépítésére is, azonban a felhasznált speciális, és a keresztkapcsolásokban megszokotthoz képest is kiugróan költséges katalizátorok és ligandumok alkalmazása sok esetben nem teszi elérhetővé ezeket a reakciókat.

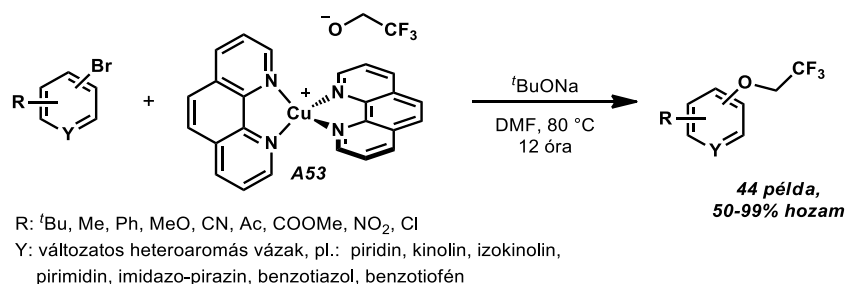
Indiai kutatók 2014-ben ismertettek egy kimondottan trifluoretóxi-csoport beépítését célzó keresztkapcsolási reakciót, melyhez a korábbiakban hatékonynak bizonyult katalizátorrendszert és reakciókörülményeket használták fel (25. ábra).³⁴



25. ábra: Elektronhiányos aromás brómvegyületek trifluoretóxilezése

A cikk tanulsága szerint BrettPhos ligandum alkalmazása esetén kizárólag erősen elektronhiányos aril-bromidok trifluoretóxilezése megy végbe az alkalmazott reakciókörülmények mellett. A szubsztrátumok ebben az esetben *para*-helyzetben erős elektronszívó csoportot tartalmazó aril-halogenidek voltak, melyek közül a brómvegyületek bizonyultak aktívabbnak. Amennyiben az elektronszívó (pl. nitro-) csoport *orto*-helyzetben volt, a kitermelés jelentősen visszaesett (87% vs. 38%), míg *meta*-nitro-brómbenzol egyáltalán nem reagált az alkalmazott reakciókörülmények közt.

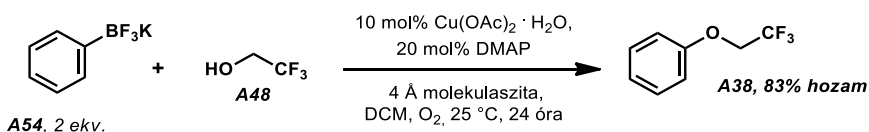
Ezt követően, kutatómunkánkkal párhuzamosan kínai kutatók ismertettek egy hatékony trifluoretóxilezési reakciót, melyben aril-bromidok átalakítása valósítható meg egy rézorganikus trifluoretóxilező reagens (A53) sztöchiometrikus mennyiségű felhasználásával (26. ábra).³⁵



26. ábra: Trifluoretoxilezés sztöchiometrikus mennyiségű rézkomplex felhasználásával

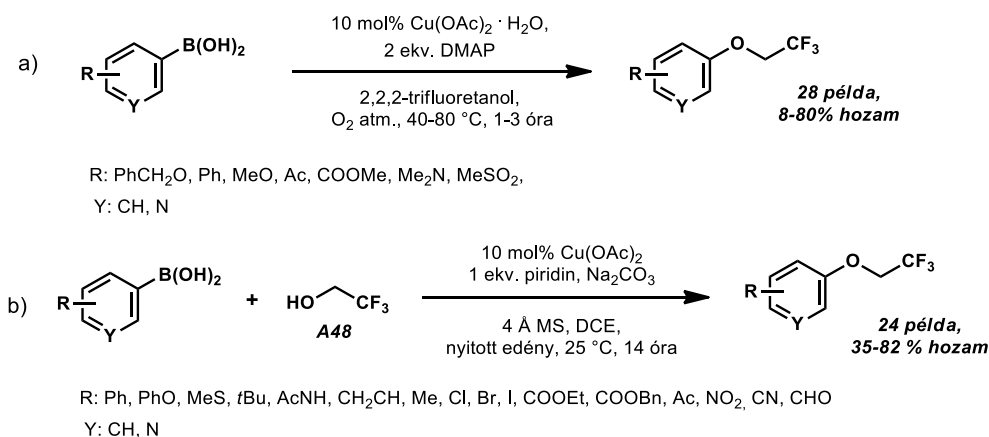
A reakció alkalmazhatóságát különösen széleskörűen vizsgálták, elektrondús és -hiányos aromás és heteroaromás brómvegyületek trifluoretoxilezését megvalósítva jellemzően jó, illetve kiváló kitermeléssel. Számos gyógyszerkémiaili szempontból is érdekes vagy épp egzotikusnak mondható alapváz hatékony átalakítását írták le, köztük egy aromás gyűrűt tartalmazó szteránváz vegyületét is. A reakció méretnövelése során problémás lehet a mérgező dimetil-formamid oldószer használata, valamint a nagy móltömegű, rézorganikus reagens sztöchiometrikus mennyiségben történő alkalmazása, amelyből egy egyszerűbb szubsztrátum (pl.: 2-brómpirimidin) esetén a kiindulási aril-bromid tömegének négyszeresét kell bemérni.

Az aril-trifluoretil-éterek előállítása lehetséges aril-boronsavak Chan-Evans-Lam típusú, oxidatív reakciójában is, melyre először 2003-ban találhatunk irodalmi példát.³⁶ Ebben az esetben katalizátorként réz(II)-acetátot alkalmaztak, ligandumként 4-dimetilamino-piridint, a különböző alkoxycsoportok forrása a megfelelő alkohol volt, míg az oxidatív közegről oxigén atmoszféra gondoskodott (27. ábra).



27. ábra: Fenil-trifluoroborát trifluoretoxilezése rézkatalizátor jelenlétében

A reakció során egy példát találhatunk trifluoretoxi-csoport beépítésére, aminek eredményeképp 83%-os hozammal állították elő a 2,2,2-trifluoretoxi-benzolt (A38). Később kifejezetten trifluoretoxi-csoport beépítését célzó közlemények is születtek, melyek kis mértékben optimalizált reakciókörülmények mellett számos aromás bórvegyület trifluoretoxilezését mutatták be (28. ábra).³⁷

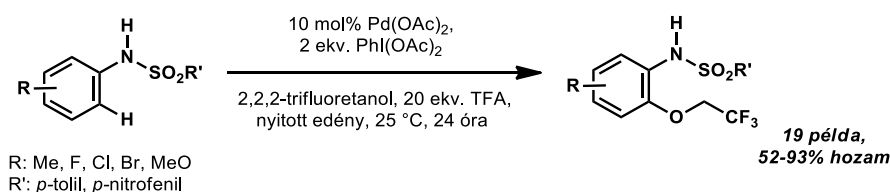


28. ábra: A Chan-Evans-Lam típusú trifluoretokilezés kiterjesztése

Mindkét publikáció esetében jellemzően közepes (50-60%) termeléssel állították elő az aril-trifluoretil-étereket, emellett pedig az aril-boronsav típusú kiindulási vegyületek gyakran nehézkes hozzáférhetősége is csökkenti ezen reakciók vonzerejét.

2.4.4 Trifluoretoksi-csoport beépítése szén-hidrogén kötés funkcionálisálásán keresztül

A fent említett, széleskörűen vizsgált, szén-halogen illetve szén-bór kötés átalakításán alapuló éterszintetikus eljárások mellett 2017-től megjelentek a szén-hidrogén kötés funkcionálisálásán alapuló trifluoretokilezési reakciók is. Az első példa³⁸ aromás szulfonamidok, palládiumkatalizátor jelenlétében lejátszódó, *orto*-helyzetű trifluoretokilezését mutatta be (29. ábra).

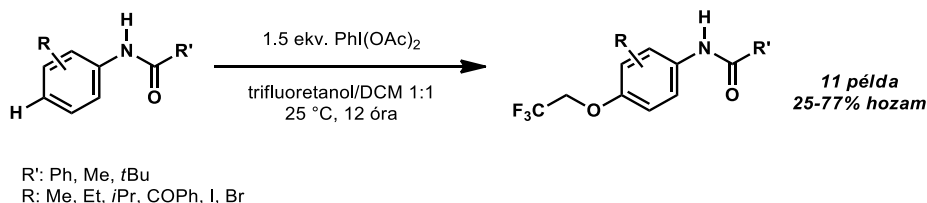


29. ábra: Aromás szulfonamidok trifluoretokilezése C-H aktiváláson keresztül

A C-H aktiválási reakciók általános protokolljához hasonlóan ebben az esetben is trifluorecetsav feleslegére, és viszonylag nagy mennyiségű palládiumkatalizátorra volt szükség, a hozamok pedig jellemzően 50-60% körül alakultak. A feltételezett mechanizmus alapján Pd(IV), esetleg Pd(III) átmeneti komplexen keresztül valósul meg az átalakítás, amelyhez erős oxidálószer, feniljodónium-diacetát jelenléte szükséges. Feltehetően ennek is

köszönhető, hogy a szubsztrátumok közt csak karboaromás, metil-, metoxi-, illetve halogén-szubsztituenst tartalmazó, egyszerű szerkezetű vegyületeket találhatunk.

Ezt követően 2018-ban indiai kutatók publikálták acil-anilidek *para*-helyzetű trifluorettoxilezését, mely nem sorolható a katalitikus eljárások közé, azonban kétségtelenül C-H kötés funkcionálisálásán alapul (30. ábra).³⁹



30. ábra: Anilinszármazékok oxidatív trifluorettoxilezése

A reakció mechanizmusa feltehetően az anilidek oxidatív deprotonálódásával indul, amely részleges dezaromatizációhoz, és a nitrogén atomhoz képest *para*-helyzetű szénatom pozitív polározottságához vezethet. Az így kialakult, részben karbokationos szerkezet trifluoretoxi-csoport beépülésével, majd egy hidrogénion-vándorlással a terméké alakulhat. Mivel a reakció kizárólag *orto*-szubsztituált anilidek átalakításában alkalmazható, közepes hatékonysággal, ez a publikáció elsősorban mechanisztikus értelemben érdekes, gyakorlati alkalmazhatósága egyelőre nem számottevő.

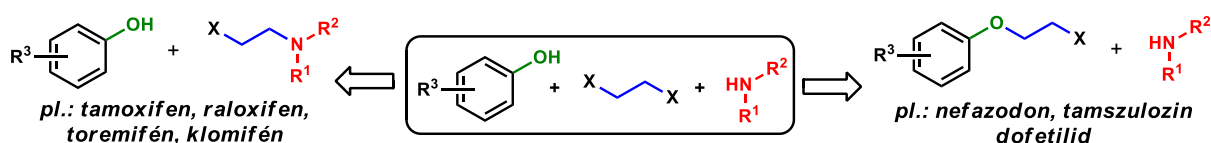
2.5 Szintetikus lehetőségek aril-2-aminoetil-éterek előállítására

Míg a trifluoretoxi-csoport beépítésére számos katalitikus eljárást találhatunk az irodalomban, az aril-2-aminoetil-éterek kialakítását alapvetően hagyományos eljárásokkal végzik. Ennek oka egyfelől, hogy a legtöbb katalitikus, C-O kötés kialakítására alkalmas reakció a bázikus reakciókörülmények miatt nem kompatibilis dihalo-etán reagensekkel, vagy az aminocsoportot tartalmazó, érzékenyebb oldalláncokkal, melyek több átmenetifémhez is kiválóan koordinálnak, így mellékreakciókat okozhatnak. Emellett a fluoros molekularészlet hiányában a Williamson-éterszintézist megnehezítő tényezőkkel – így az alkilező reagens illékonyaságával, vagy C-X kötés megváltozott polaritásával – sem kell számolnunk ebben az esetben, így hatékonyan alkalmazhatjuk a klasszikus reakciókat.

2.5.1 A Williamson-éterszintézis alkalmazása aril-2-aminoetil-éterek előállításában

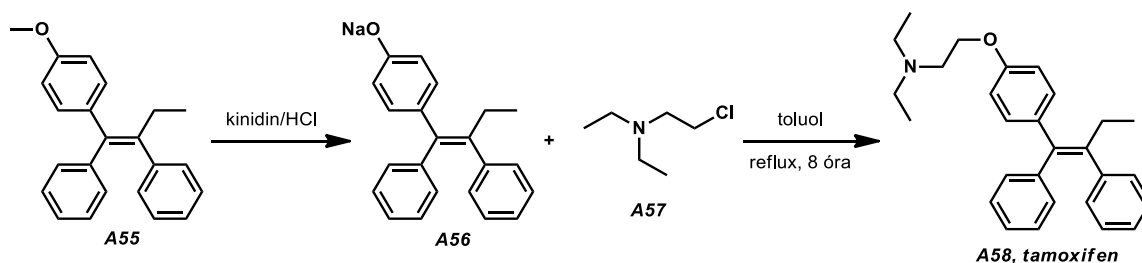
A fent említett okokból kifolyólag a 2-aminoetoxi-csoportot tartalmazó aromás vegyületek előállításai közt egyértelműen a Williamson-típusú reakciókkal találkozhatunk leggyakrabban. Mivel több tucatnyi hatóanyag tartalmaz ilyen szerkezeti részletet, rengeteg példát találhatunk fenolok és primer- vagy szekunder aminok etoxicsoponton keresztül történő összekapcsolására, melyek közül csak néhány jellemző példát mutatok be ebben a dolgozatban.

Alapvetően két stratégia közül választhatunk: vagy elsőként az amin és az 1,2-dihalo-etán reakcióját végezzük el, majd az így kapott 2-aminoetil-halogenid és a fenolszármazék Williamson-reakcióját hajtjuk végre, vagy a fenol és a dihaloetán reakcióját valósítjuk meg első lépésben, és ezután végezzük el a 2-haloetoxi-arén nukleofil szubsztitúcióját a megfelelő aminnal (31. ábra).



31. ábra: Aril-2-aminoetil-éterek előállítása Williamson-éterszintézissel

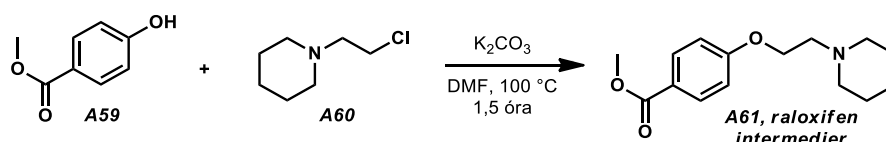
Az első reakcióutat, vagyis a 2-aminoetil-halogenid (vagy -szulfonát) és a fenolát reakcióját alapvetően azokban az esetekben alkalmazzák, mikor egyszerű és olcsó aminovegyület beépítése a cél egy összetettebb, költségesebb fenolszármazékre. Erre példaként szolgálhat a tamoxifen (**A58**) szintézise, ami egy antiösztrogén-típusú gyógyszer, melyet az ösztrogén-receptor pozitív mellrák kezelésében alkalmaznak. A szintézis utolsó lépése során az alábbi hidroxifenil-etil-sztilbén származék nátrium sóját (**A56**) β -dimetilaminoetil-kloriddal (**A57**) alkilezik (32. ábra).⁴⁰



32. ábra: A tamoxifen intermediérének alapszabadalmi előállítása

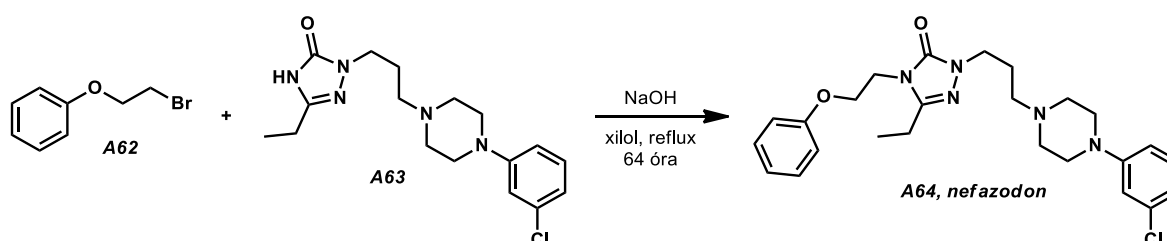
A reakció egyszerűen és hatékonyan kivitelezhető, ezt követően pedig a keletkező cisz-transz izomerek frakcionált kristályosításával az aktív gyógyszerhatóanyaghoz jutunk. Érdeemes továbbá megjegyezni, hogy az ezt megelőző lépésben a metoxifenil-csoportot tartalmazó intermedier demetilezését, vagyis a védőcsoport eltávolítását végzik, ami gyakran elkerülhetetlen lépés az érzékeny fenolszármazékok szintézise során.

Hasonló reakciót találhatunk a raloxifen szintézise esetében is, amely szintén egy szelektív ösztrogén-receptor modulátor molekula, melyet elsősorban a poszt-menopauzális csonttritkulás kezelésében alkalmaznak.⁴¹ Ez esetben egy korai intermedier, a metil *p*-hidroxibenzoát (**A59**) alkilezését végezték el, *N*-(2-klóretil)piperidin (**A60**) segítségével, kálium-karbonát bázis jelenlétében, dimetil-formamid oldószerben (33. ábra).



33. ábra: A raloxifen intermedierének előállítása Williamson-éterszintézissel

A második reakcióút alkalmazása, vagyis a 2-haloetoxi-arének és szekunder- vagy primer aminok reakciója akkor kerülhet előtérbe, ha az aminovegyület összetett szerkezetű és költséges molekula, míg a fenolszármazék olcsó és könnyen hozzáférhető reagens. Erre láthatunk példát a korábban széles körben alkalmazott atípusos antidepresszáns, a nefazodon (**A64**) esetében. Az alapszabadalmi szintézisút esetében egy komplex szerkezetű, triazolon-gyűrűt tartalmazó, **A63**-as jelű vegyület *N*-alkilezését valósították meg fenoxietil-bromid (**A62**) felhasználásával (34. ábra).⁴²



34. ábra: A nefazodon köztitermékének előállítása

Az eljárás során elsőként előállították a heterociklusos vegyület nátrium-sóját nátrium-hidroxid segítségével, majd azt xilolban szuszpendálva elegyítették a fenoxietil-bromid oldatával. Későbbi publikációk megemlítik, hogy a reakció kálium-karbonát jelenlétében is végbemegy, illetve több egyéb szintetikus lehetőséget is megvizsgáltak egy hatékony,

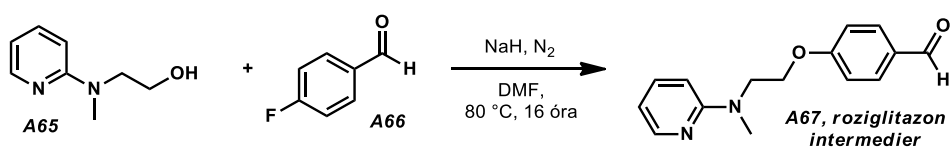
konvergens szintézisút kidolgozása érdekében. Mindemellett az eredetileg leírt eljárás utolsó reakciólépése kétséggel hatékonyan kivitelezhető.

Ahogy a fenti példák, valamint a szakirodalomban fellelhető számos egyéb reakció is jól mutatja, az aril-2-aminoetil-éterek előállításában általánosan, és a legtöbb esetben jó hatékonysággal alkalmazhatjuk a Williamson-éterszintézist. Ennek feltétele, hogy a megfelelő fenolszármazék elérhető, és a bázikus körülmények közt kellően stabil legyen.

2.5.2 Aril-2-aminoetil-éterek előállítása aromás nukleofil szubsztitúcióval

Aril-2-aminoetil-éterek szintézise megvalósítható S_NAr reakcióban is, ehhez egy 2-aminoetanol-származék, valamint egy aromás nitro- vagy fluorvegyület bázikus közegben végzett reakciójára van szükség.

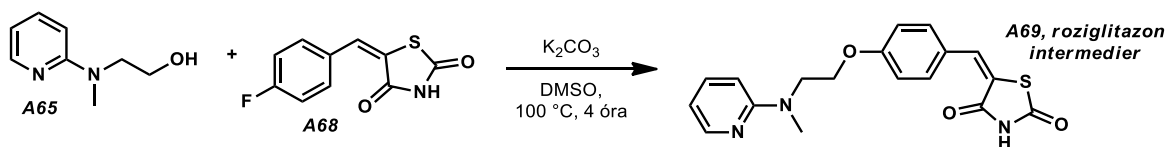
Ebben az esetben is találhatunk gyógyszerkéimiai alkalmazást: a diabétesz kezelésében alkalmazott roziglitazon egyik korai intermediérének (A67) előállítását valósították meg 2(*N*-metil-*N*-(2-piridil)amino)etanol (A65) és *p*-fluor-benzaldehyd (A66) reakciójában (35. ábra).⁴³



35. ábra: Egy roziglitazon intermediér előállítása aromás nukleofil szubsztitúcióval

A hatóanyag alapszabadalmi leírása számos analóg vegyület szintézisét mutatja be aromás nukleofil szubsztitúció felhasználásával, hasonló reakciókörülmények közt. A roziglitazon intermediérének esetében nátrium-hidrid bázist, és dimetil-formamid oldószert alkalmaztak inert atmoszférában. További érdekesség, hogy a kiindulási amino-alkohol származékot is aromás nukleofil szubsztitúcióval állították elő, 2-klórpíridin és 2-metilamino-etanol reakciójából.

Később számos szintetikus munka tárgyalta a szintézis optimalizálását, illetve alternatív szintézisutak felderítését, melyről jó átfogó képet kaphatunk egy 2014-es publikációból.⁴⁴ Ebben az esetben a 4-fluorbenzaldehyd tiazolidin-2,4-dionnal kondenzált származékát (A68) használták fel a szubsztitúciós reakcióban (36. ábra).



36. ábra: Alternatív szintézisút a roziglitazon előállítására

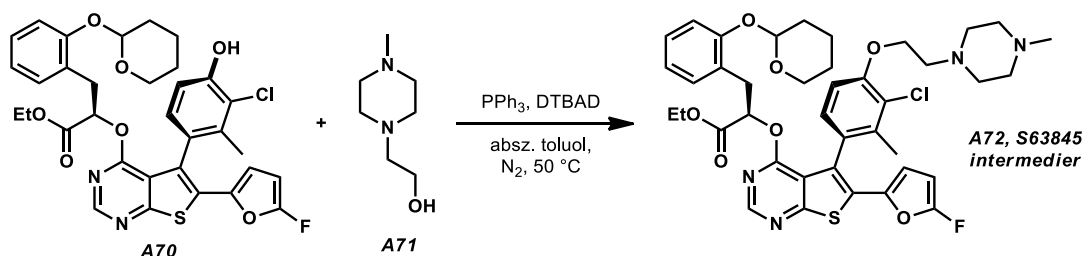
A reakció ebben az esetben DMSO oldószerben zajlott, kálium-karbonát oldószer jelenlétében, némileg magasabb hőmérsékleten.

Ahogy a fenti példa mutatja, habár a szubsztrátumok szűkebb köre miatt az aromás nukleofil szubsztitúciós reakciókat valamivel ritkábban alkalmazzák aril-2-aminoetil-éterek szintézisében, kellően elektronhiányos kiindulási vegyületek esetében hatékonyan és méretnövelhetően használhatjuk ezeket az eljárásokat is.

2.5.3 Aril-2-aminoetil-éterek előállítása Mitsunobu-reakcióban

A 2-aminoetoxi-csoport aromás rendszerekbe történő beépítésének hatékony, enyhe reakciókörülményeket igénylő módja lehet a Mitsunobu-reakció is. Ebben az esetben a nukleofil reagens szerepét a megfelelő fenolszármazék tölti be, melyet valamilyen szubsztituált 2-aminoetanollal, dialkil-azodikarboxilát, trifenil-foszfín, és a megfelelő aprotikus oldószer jelenlétében alakíthatunk a kívánt vegyületté.

Erre jó például szolgál a Servier gyógyszergyár által közelmúltban ismertetett, jelenleg klinikai fázisban lévő tumorelleses gyógyszermolekula (S63845, 2. ábra) szintézise, melynek fejlesztését a vállalat magyarországi kutatóintézetében végezték el.⁴⁵ A soklépéses konvergens szintézis kései szakaszában az 37. ábrán látható összetett fenolszármazékot (A70) kapcsolták 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanollal (A71), így kapták meg a kívánt, A72-vel jelzett aril-2-aminoetil-étert.



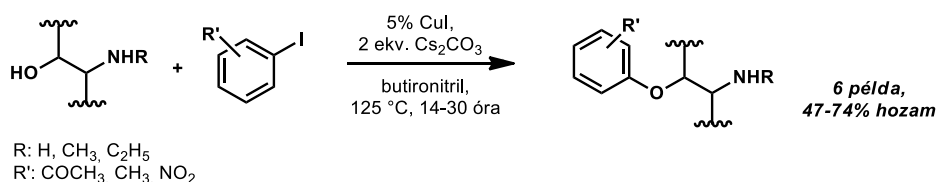
37. ábra: A Mitsunobu-reakció alkalmazása egy klinikai fázisban lévő tumorelleses szer esetében

A reakció vízmentes toluol oldószerben, nitrogén atmoszféra alatt, trifenil-foszfin és *tert*-butil-azodikarboxilát jelenlétében játszódott le. A kiindulási vegyület, amellett, hogy exotikus heteroaromás rendszert, centrális és axiális kiralitást is tartalmazott, egy védőcsoporttal ellátott, másik fenolos hidroxilcsoporttal, valamint egy etilészterként védett karboxilcsoporttal is rendelkezett. Egy ilyen összetett szubsztrátum esetében az erélyesebb körülményeket igénylő Williamson-éterszintézis feltehetőleg nem kívánatos mellékreakciókkal járt volna.

Megállapítható tehát, hogy a Mitsunobu-reakció elsősorban összetett, nagy értékű gyógyszermolekulák kései fázisú funkcionálizálásában nélkülözhetetlen eszköz, melyek esetében a költségesebb reagensek (pl. *di-tert*-butil-azodikarboxilát) alkalmazása sem jelent problémát. Ily módon hatékonyan és szelektíven valósíthatjuk meg a kívánt – formálisan alkilezési – reakciót.

2.5.4 Rézkatalizált kapcsolási reakciók aril-aminoalkil-éterek szintézisére

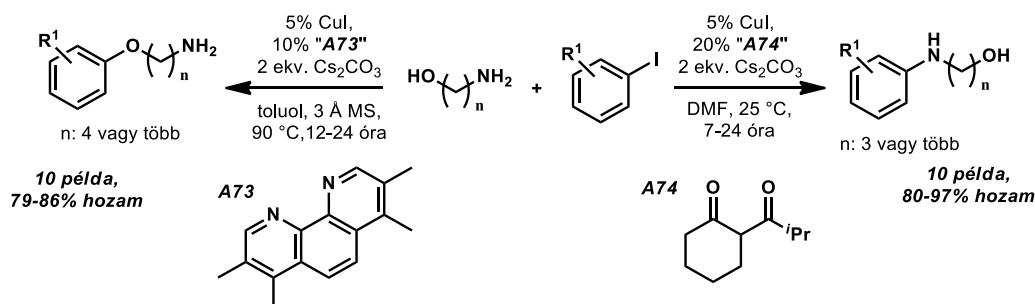
Míg az ipari eljárások gyakorlatilag teljes egészét lefedik az előző három alfejezetben bemutatott reakciók, a közelmúltban publikált katalitikus eljárások közt találhatunk példát aril-aminoalkil-étereket előállítására is. S. L. Buchwald kutatócsoportja 2002-ben mutatott be egy rézkatalizált reakciót, melyben különböző szubsztituált β -aminoalkoholok *N*- illetve *O*-arilezését valósították meg feleslegben alkalmazott aril-jodidok segítségével (38. ábra).⁴⁶



38. ábra: Aril-jodidok és β -aminoalkoholok rézkatalizált reakciója

Abban az esetben, ha a réz(I)-jodid katalizátor mellett cézium-karbonát bázist alkalmaztak, butironitril oldószerben, magas hőmérsékleten, az *O*-arilezett termék szelektív előállítását tudták megvalósítani közepes, illetve jó hozamokkal. A kiindulási β -aminoalkoholok szénláncá általában metil- és fenil-szubsztituenst tartalmazott, míg a kapcsolt aromás jódvegyületek acetyl-, metil- vagy nitrocsoportot tartalmaztak, feltehetően az erélyes reakciókörülmények miatt. Ezzel szemben etilén-glikol ligandum használatával, illetve nátrium-hidroxid, vagy kálium-foszfát bázist alkalmazva a kemoszelektivitás az *N*-arilezett termék felé tolódott, melyhez 80-90 °C-os reakció-hőmérséklet is elegendőnek bizonyult.

Később szintén Buchwald kutatócsoportja ismertette aril-jodidok és normál láncú ω -aminoalkoholok rézkatalizált keresztkapcsolási reakcióját, melyben szintén végrehajtható volt C-O, valamint C-N kötés kialakítása is. Ebben az esetben a kemoselektivitást különböző ligandumok biztosították, így a reakciókörülmények a korábbiaknál lényegesen enyhébbek voltak (39. ábra).⁴⁷



39. ábra: Aril-jodidok és ω -aminoalkoholok kemoselektív, rézkatalizált reakciója

A C-O kötés kialakításának megvalósításához tetrametil-fenantrolin ligandumot (**A73**), 3 angströmös molekulaszítát, toluol oldószert és cézium-karbonát bázist alkalmaztak 90 °C-os hőmérsékleten. Ezzel szemben az amino-alkoholok *N*-arilezése már szobahőmérsékleten megvalósítható volt egy diketon típusú ligandum (**A74**) alkalmazásával, DMF oldószerben, szintén cézium-karbonát bázis jelenlétében.

A kiindulási vegyületek köre is jóval változatosabb és komplexebb volt a korábbiaknál, illetve normál láncú aminoalkoholok beépítését is sikeresen elvégezték. Ebben az esetben a C-N kötés kialakításához legalább 3, míg a C-O kötéséhez legalább 4 szénatomos aminoalkoholra volt szükség, a 2-aminoetanol funkcionálizálása egyik esetben sem volt hatékonyan megvalósítható. A reakciók hozamai mind az *N*-, mind az *O*-arilezési reakcióban 80% körül, vagy afölött alakultak, emellett pedig a kemoselektivitás is igen jó maradt, legalább 15:1-es termékarányt értek el a kívánt vegyület javára.

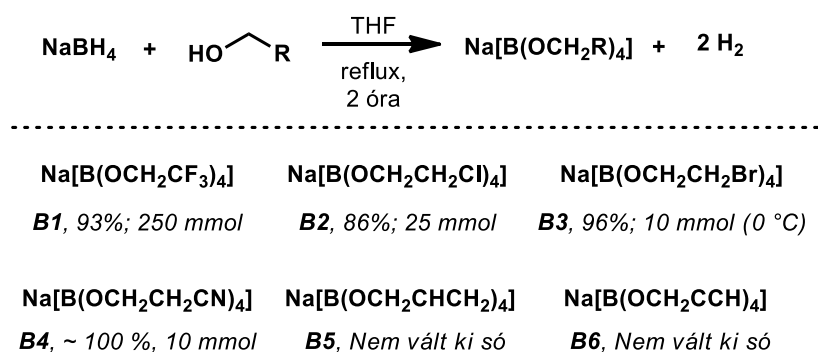
Habár a szubsztituenst nem tartalmazó etoxi-*linker* beépítése egyik reakció esetében sem megvalósítható, a hangolható kemoselektivitású eljárás mindenképp figyelemreméltó, illetve a reakciók során előállított termékekkel szerkezetileg analóg vegyületek körében szép számmal találhatunk jelentős biológiai aktivitással rendelkező vegyületeket. Így a jövőben könnyen elképzelhető, hogy a rézkatalizált átalakítások gyógyszeripari alkalmazásainak köre is jelentősen bővülni fog.

3. Saját eredmények

3.1 Új típusú borát-sók előállítása

Célkitűzéseink megvalósításának érdekében elsőként a reagensként felhasználni kívánt bórvegyületek előállítását, illetve vizsgálatát végeztük el. A korábban publikált, és a 2.3.2 alfejezetben ismertetett nátrium-tetrametil-borát előállításával analóg módon, nátrium-borohidrid, valamint a megfelelő alkohol reakciójával megkíséreltük számos tetravalens bórvegyületet előállítását.

Az már a korábbiakban világossá vált, hogy a felhasználni kívánt alkoholok szerkezete nagyban befolyásolja reaktivitásukat a borát só képzési reakcióban, így hatékony átalakítást elsősorban kis térigényű, és viszonylag savas karakterű alkoholok esetében várhatunk. Ez a jellemzés szerencsésen egybevágott több, a felhasználás szempontjából ígéretes alkohol tulajdonságával, melyek nátrium-borohidriddel való reakcióját az 40. ábra mutatja be.

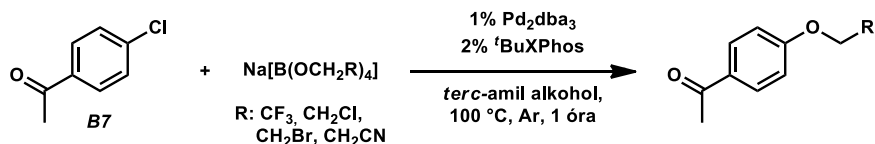


40. ábra: Rövid szénláncú alkoholok reakciója nátrium-borohidriddel

Az első négy esetben – a 2,2,2-trifluoretanol, 2-klóretanol, 2-brómetanol és 3-hidroxipropionitril reakciójában – a várt terméket (**B1-B4**) kiváló hozammal elő tudtuk állítani egyszerű és gyors reakciókörülmények közt. A 2-brómetanol esetében az intenzív, exoterm reakció, és a kiindulási alkohol ismert bomlékonysága miatt a borát sót (**B3**) 0 °C-on állítottuk elő, míg az allil-alkohol és propargil-alkohol esetében (**B5**, **B6**) gázfejlődést tapasztaltunk ugyan, de sóképződést nem. Ennek oka feltehetőleg a tetrahydroborát ion telítetlen szén-szén kötésekkel való melléreakciója volt, így ezeknek az alkoholoknak a további beépíthetőségét nem vizsgáltuk.

Az így előállított szilárd, fehér kristályos vegyületek elsődleges tesztjeként keresztkapcsolási reakcióban alkalmaztuk őket az aktív szubsztrátumnak számító *p*-klóracetofenon reakciójában. A tesztreakciók alkalmával a későbbi fejezetekben részletesen

taglalt vizsgálatok során optimálisnak talált reakciókörülményeket alkalmaztuk, a reakcióelegyekből vett minták összetételét pedig GC-MS technikával határoztuk meg (41. ábra).



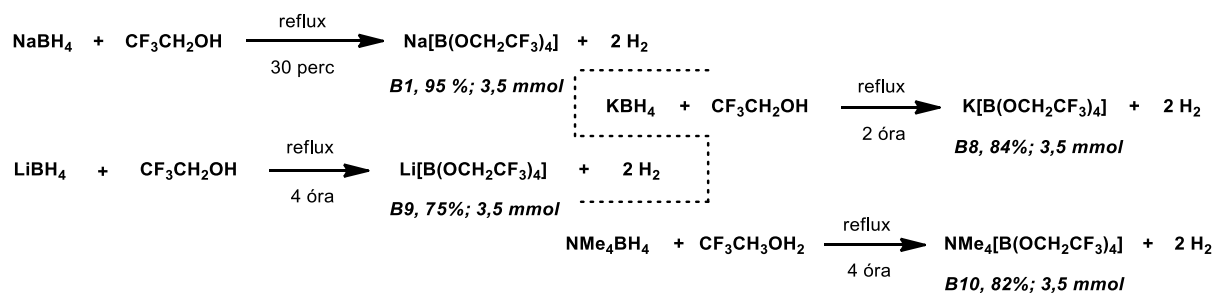
Borát só	Na[B(OCH ₂ CF ₃) ₄], B1	Na[B(OCH ₂ CH ₂ Cl) ₄], B2	Na[B(OCH ₂ CH ₂ Br) ₄], B3	Na[B(OCH ₂ CH ₂ CN) ₄], B4
Teljes Konverzió	100%	100%	59%	62%
Hasznos Konverzió	99%	99%	24%	25%

41. ábra: Különböző alkoxicsoportot tartalmazó borát sók alkalmazása keresztkapcsolási reakcióban

A trifluoretoksi- (**B1**) illetve klóretoksi-csoportot tartalmazó (**B2**) borát sók esetén a kiindulási anyag teljes konverzióját, és szinte kizárólag a kívánt termék képződését tapasztaltuk, míg a brómetoksi- illetve 2-ciano-etoksi-csoporttal rendelkező reagenseknél a kívánt termék mellett számos melléktermék, valamint a kiindulási anyag is jelen volt még. Így a továbbiakban a szelektív átalakítást eredményező bórvegyületek részletes karakterizálását, illetve méretnövelt előállítását is elvégeztük.

Az eredményekből érdemes kiemelni a sók nagyfokú stabilitását: egyik vegyület sem olvadt meg 350 °C-os hőmérsékletig, hevítésre pedig lassan elszenesedtek. Szemben a tetrametil-borát sóval az előállított, különböző szerves funkciócsoportokat tartalmazó borát sók nem bizonyultak higroszkóposnak. Továbbá egyik reagens esetében sem tapasztaltuk a reaktivitásuk csökkenését, még több mint egy évnyi szobahőmérsékleten való tárolás után sem. A vegyületek dimetil-szulfoxidban elfogadhatóan oldódnak, így NMR spektrumaikat is ebben az oldószerben vettük fel.

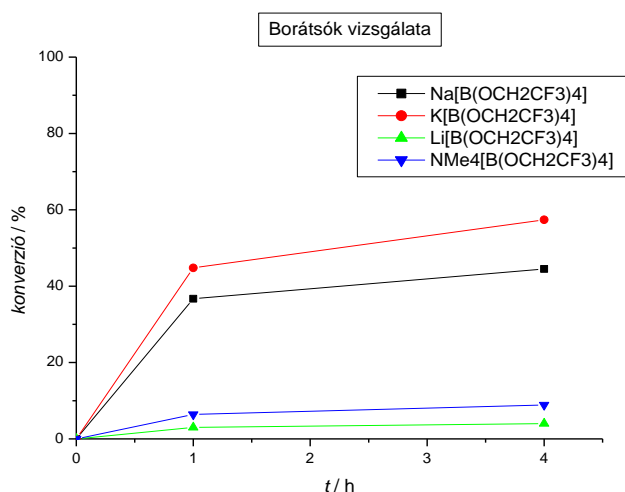
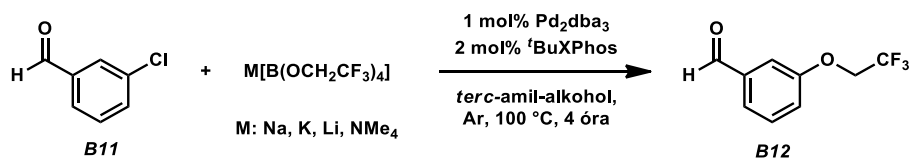
A 2,2,2-trifluoretoksi-csoportot tartalmazó borát só esetében elkészítettük más elleniont tartalmazó analogonjait is, a megfelelő alkáli-borohidridek felhasználásával (42. ábra).



42. ábra: Különböző ellenionot tartalmazó tetrakis(2,2,2-trifluoretil)-borátok előállítása

A vizsgált vegyületek közül a nátrium-borohidrid reakciója volt a leggyorsabb, amit a hidrogéngáz fejlődésének sebességéből könnyedén meg lehet állapítani, azonban a kálium-, lítium- illetve tetrametil-ammonium-borohidrid reakciója is jó hozammal szolgáltatva a kívánt borát sót.

Az így előállított vegyületek esetében a legfontosabb vizsgálat a palládiumkatalizált C-O kötés kialakulásával járó keresztkapcsolási reakcióban mutatott aktivitásuk volt. Ennek megfelelően elvégeztük a különböző aniont tartalmazó trifluoretil-borát sók (**B1**, **B8**, **B9**, **B10**) reakcióját 3-klór-benzaldehiddel (**B11**) *tert*-amilalkohol oldószerben 1 mol% Pd₂dba₃ katalizátor és 2 mol% *t*BuXPhos ligandum jelenlétében (43. ábra).



43. ábra: Különböző ellenionot tartalmazó tetrakis(2,2,2-trifluoretil)-borátok előállítása

Mivel számottevő melléktermék keletkezését nem tapasztaltuk, a grafikonon feltüntetett konverzió értékek megfeleltethetők a hasznos konverzióknak, melyet 1 és 4 óra elteltével vizsgáltunk. A lítium- illetve tetrametil-ammónium elleniont tartalmazó sók esetén csak minimális mértékű átalakulást tapasztaltunk (konverzió < 10%), míg a kálium- és nátrium tartalmú reagensek hasonló eredményre vezettek. Egy óra reakcióidő elteltével mindkét esetben már csak kis mértékű növekedést tapasztaltunk a konverziós értékekben, és 4 óra után a nátrium só esetében 45%, míg a kálium só esetében 57%-os konverziót ért el a reakció.

Mivel a kálium-borohidridből előállított borát só nem volt kimagaslóan hatékonyabb, ellenben az előállítása nehezebb és költségesebb volt, mint a nátrium kationt tartalmazó vegyületé, a későbbiekben a nátrium-borohidridből előállított sók felhasználása mellett döntöttünk.

3.2 A trifluoretóxi-tartalmú borát só alkalmazhatóságának vizsgálata

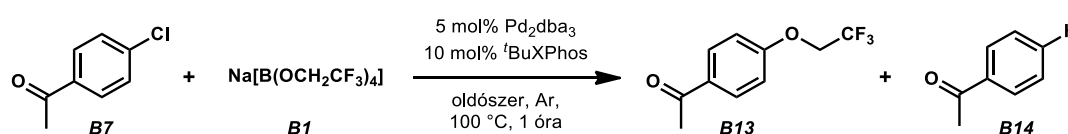
Az előállított és karakterizált nátrium-tetrakis(2,2,2-trifluoretóxi)-borát reaktivitását ezek után elsőként korábban publikált metoxilezési reakció körülményeinek felhasználásával, keresztkapcsolási reakciókban vizsgáltuk. A kezdeti reakciókban DMF, valamint 1,4-dioxán oldószer alkalmazása mellett a korábban ismertetett katalizátor-rendszert, Pd₂dba₃ palládiumforrást, valamint ^tBuXPhos ligandumot alkalmaztunk a *p*-klór-acetofenon átalakítására.

3.2.1 Az oldószer hatása a trifluoretóxilezési reakcióra

A kezdeti, mérsékelt sikeres reakciókat követően az optimális reakciókörülmények felderítését kezdtük meg. Elsőként számos poláris, illetve apoláris aprotikus oldószert vizsgáltunk meg az ideális reakcióközeg felderítése érdekében, nagyobb mennyiségű Pd₂dba₃ katalizátor (5 mol%) és ^tBXPhos ligandum (10 mol%) jelenlétében (44. ábra).

A táblázatban feltüntetett értékek a GC-MS analízis csúcsintegráljainak területarányából számolt termékeloszlást mutatják. Az aprotikus oldószerek alkalmazásánál általános tapasztalatként leszűrhető, hogy a polárisabb oldószerek hatékonyabb reakciót eredményeztek, azonban egyik esetben sem tapasztaltunk elfogadható konverziós értékeket. Míg a korábbi, metoxilezési reakcióban DMF vagy dioxán oldószerben teljes konverzió érhető el reaktívabb aromás klórvegyületek esetében, addig a trifluoretóxilezési reakció során, ezekben az oldószerekben nagyjából 10% termék keletkezését figyeltük meg. Úgy véltük,

hogy a kiábrándító eredmények háttérében az új borát sók elektronhiányos szerkezete áll, ami összefüggésben lehet a metoxi-tartalmú sóhoz képest megnövekedett stabilitásukkal is.

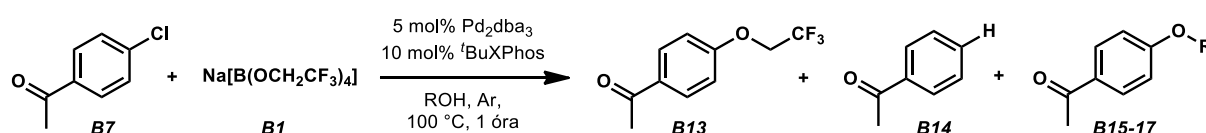


Oldószer	Kiindulási anyag, B7 (%)	B13 (%)	B14 (%)
Ciklohexán	99	<1	-
Toluol	97	3	-
Trietilamin	19	8	73
1,4-dioxán	88	11	1
DMF	90	10	-
Acetonitril	90	10	-

44. ábra: Különböző aprotikus oldószerek vizsgálata

Emellett a korábbiakban általunk is tapasztalt, és a szakirodalomban széleskörűen tárgyalt dehalogéneződési mellékreakció, melyhez a katalitikus ciklus során bekövetkező β -hidrid elimináció vezet, kizárólag trietil-amin oldószer esetében volt számottevő.

Korábban több esetben megfigyeltük, hogy protikus oldószer jelenlétében a borát sók ligandumcsere reakcióban vesznek részt. Azt feltételezve, hogy a trifluoretil-csoport erős elektronszívó tulajdonsága hátráltatja a kapcsolási reakciót, több protikus oldószert teszteltünk a kapcsolási reakcióban (45. ábra).



Oldószer (ROH)	B7 (%)	B13 (%)	B14 (%)	B15-17 (%)
CF ₃ CH ₂ OH	99	<1	-	-
H ₂ O	-	32	-	68 (R: H, B15)
MeOH	-	<1	-	99 (R: Me, B16)
<i>i</i> -PrOH	-	55	4	41 (R: <i>i</i> -Pr, B17)
<i>t</i> -BuOH	-	100	-	-
<i>t</i> -AmOH	-	100	-	-

45. ábra: Protikus oldószerek hatása a keresztkapcsolási reakcióra

A vizsgált oldószerek közül a 2,2,2-trifluoretanol esetében a termék csak nyomokban keletkezett, ami megegyezik a korábbi – számunkra meglepő – tapasztalatunkkal, miszerint a borát só az előállítására használt alkohol oldószerben nem alkalmas a keresztkapcsolási reakció kivitelezésére.

A többi alkalmazott oldószerben minden esetben teljes konverziót tapasztaltunk, míg a víz, metanol és *izo*-propil alkohol esetében a kívánt termék (**B13**) mellett a megfelelő esetekben 68% hidrox- (**B15**), 99% metox- (**B16**), illetve 41% *izo*-propox- csoportot (**B17**) tartalmazó melléktermék megjelenését is tapasztaltuk. Ezek a kísérleti eredmények arra engednek következtetni, hogy a reakció körülményei közt a trifluoretox- csoportot tartalmazó, tetravalens, szimmetrikus borát anionon ligandumcsere játszódik le, az így keletkező borát anion pedig a trifluoretox- mellett egyéb alkoxicsoprotot is tartalmaz.

Ezt a feltételezést alátámasztja az a tapasztalatunk is, hogy pusztán bázis jelenlétében (például nátrium-metilátot alkalmazva) a fenti alkohol oldószerekben nem valósul meg a kapcsolási reakció, a kiindulási anyag változatlanul megmarad.

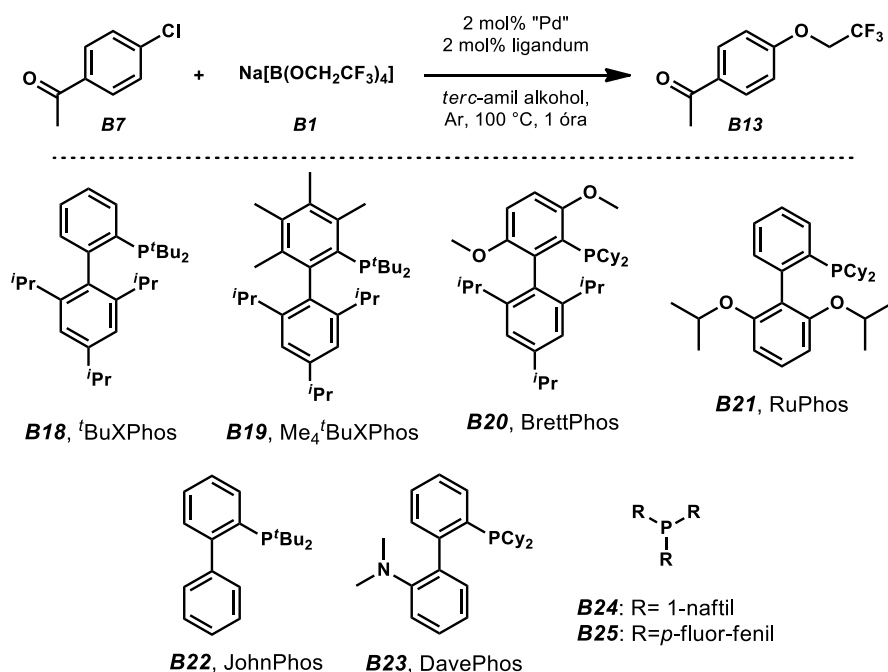
Amennyiben terciér alkohol oldószerben végeztük a reakciót, a teljes konverzió mellett nem tapasztaltuk nem kívánt melléktermék megjelenését, ami feltehetően azzal magyarázható, hogy a nagy térigényű alkoxicsoprot nem képes a palládiumkomplexhez kapcsolódni annak sztérikus zsúfoltsága miatt.

Mivel a *terc*-butil és *terc*-amil-alkohol egyaránt alkalmas az átalakítás kivitelezésére, gyakorlati szempontból utóbbit választottuk a kapcsolási reakció oldószereként, mivel szobahőmérsékleten folyékony, illetve 100 °C fölötti (101-103 °C) forrásponttal rendelkezik.

3.2.2 A palládiumforrás, illetve ligandum hatásának vizsgálata

Az optimális oldószer kiválasztása után a katalizátorrendszer vizsgálatát végeztük el. Ehhez elsőként a *p*-klór-acetofenon (**B7**) kapcsolási reakcióját teszteltük különböző palládiumforrás és ligandum jelenlétében (46. ábra).

Ahogy azt korábban magunk is tapasztaltuk, illetve a szakirodalom alapján a palládiumkatalizált aril-alkil-éterszintézisek esetén általános jelenségként megfigyelhető, az átalakítás különösen érzékeny az alkalmazott foszfán ligandum szerkezeti sajátosságaira. Így elsősorban azok a ligandumok bizonyultak hatékonynak, melyek két nagy térigényű alkilcsoprotot (elsősorban *terc*-butil-csoportot) és egy *orto*-bifenil-szubsztituenst tartalmaztak.



Palládiumforrás	Ligandum	Konverzió 1 (és 4) óra után
1 mol% Pd ₂ dba ₃	B18 , ^t BuXPhos	100%
1 mol% Pd ₂ dba ₃	B19 , Me ₄ ^t BuXPhos	55%
1 mol% Pd ₂ dba ₃	B20 , BrettPhos	45%
1 mol% Pd ₂ dba ₃	B21 , RuPhos	2%
1 mol% Pd ₂ dba ₃	B22 , JohnPhos	86%
1 mol% Pd ₂ dba ₃	B23 , DavePhos	2%
1 mol% Pd ₂ dba ₃	B24 , P(C ₁₂ H ₉) ₃	-
1 mol% Pd ₂ dba ₃	B25 , P(<i>p</i> -F-C ₆ H ₄) ₃	-
2 mol% Pd/C	B18 , ^t BuXPhos	19% (42%)
2 mol% Pd(OAc) ₂	B18 , ^t BuXPhos	95% (99%)
2 mol% PdCl ₂	B18 , ^t BuXPhos	36% (100%)

46. ábra: A kapcsolási reakció különböző palládiumforrások és ligandumok jelenlétében

Ezek közül leghatékonyabbnak a korábban is sikerrel alkalmazott ^tBuXPhos (**B18**) ligandumot találtuk (100% konverzió), míg a kapcsolási reakció számottevő, 55%-86% konverzióhoz vezetett a közeli szerkezeti analógiát mutató Me₄^tBuXPhos (**B19**), a bifenil-csoporton egyéb szubsztituenst nem tartalmazó JohnPhos (**B22**), illetve a ciklohexil-csoportokat tartalmazó BrettPhos (**B20**) ligandumok felhasználása során is. A keresztkapcsolási reakcióban teljes mértékben inaktívnak mutatkoztak az általunk tesztelt triaril-foszfán vegyületek (**B24**, **B25**), míg a dimetil-amino-csoportot tartalmazó DavePhos

(B23) és az *izo*-propoxi-csoportokat tartalmazó RuPhos (B21) is csupán 2%-os konverziót eredményeztek.

A vizsgált palládiumforrások közül mind a Pd(II), mind a Pd(0) oxidációs állapotú vegyületek alkalmazhatónak bizonyultak, melyek közül a palládium acetát, illetve a trisz(dibenzilidénaceton)dipalládium(0) voltak a leghatékonyabbak. Emellett palládium-klorid alkalmazása esetén egy óra elteltével még alacsony konverziót tapasztaltunk, míg négy óra után teljes volt az átalakulás. A reakció ilyen lefutása valószínűleg a katalitikus ciklus beindításához szükséges 0 oxidációs állapotú palládiumkomplex lassú kialakulására vezethető vissza.

Az eredmények alapján ideális katalitikus rendszerként a Pd₂dba₃ palládiumforrás és ^tBuXPhos ligandum párosát választottuk, mivel a tesztreakciók során kielégítően aktívnak bizonyultak, illetve mindkét vegyület nagyobb mennyiségben is elérhető volt a laboratóriumban.

Emellett vizsgáltuk a katalizátor mennyiségének hatását is a reakcióra, szintén a *p*-klór-acetofenon modellvegyület átalakításában. Méretnövelt reakcióban (10 mmol szubsztrátum felhasználásával) 0,2 mol% Pd₂dba₃ és 0,4 mol% ^tBuXPhos jelenlétében 24 óra után teljes konverziót tapasztaltunk, és a terméket 96%-os hozammal tudtuk izolálni. Amennyiben a Pd₂dba₃ mennyiségét tovább csökkentettük 0,1 mol%-ra, a konverzió 24 óra elteltével is csak 64%-ot ért el.

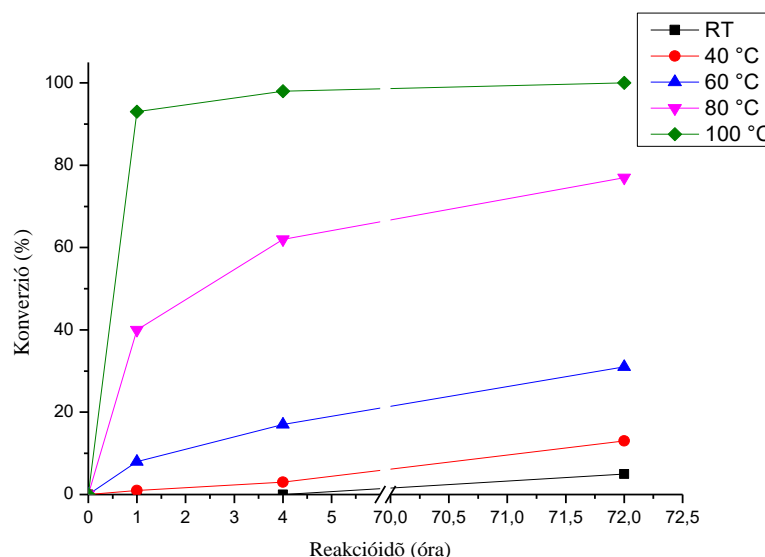
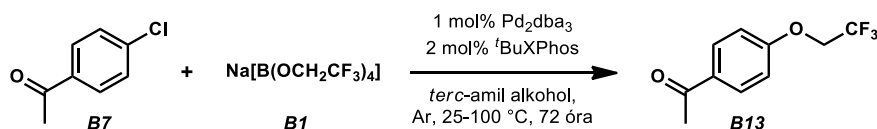
Mivel kutatásaink során terveztük számos kevésbé aktív szubsztrátum átalakítását is, a kapcsolási reakció a későbbiekben 1-2 mol% Pd₂dba₃ és 2-4 mol% ^tBuXPhos ligandum felhasználásával valósítottuk meg.

3.2.3 A hőmérséklet és egyéb reakciókörülmények vizsgálata

A továbbiakban megvizsgáltuk a reakcióhőmérséklet hatását is a *p*-klór-acetofenon trifluoretóxilezési reakciójára (47. ábra).

Korábbi megfigyeléseinkkel összhangban, 100 °C-os hőmérsékleten már egy óra után csaknem teljes konverziót tapasztaltunk (az apró eltérések a reakció nem tökéletes reprodukálhatóságát mutatják), míg 80 °C-os hőmérsékleten már nagymértékben csökken a reakció sebessége. Habár gyakorlati szempontból nagy jelentőséggel nem bír, de kismértékű átalakulást már szobahőmérsékleten is megfigyeltünk 72 óra elteltével. Az eredmények alapján a későbbiekben általánosan 100 °C-os hőmérsékletet alkalmaztunk, illetve néhány

inaktív szubsztrátum esetében 120 °C-os hőmérsékleten hajtottuk végre az átalakítást, azonban drasztikus változást ezekben az esetekben sem tapasztaltunk.



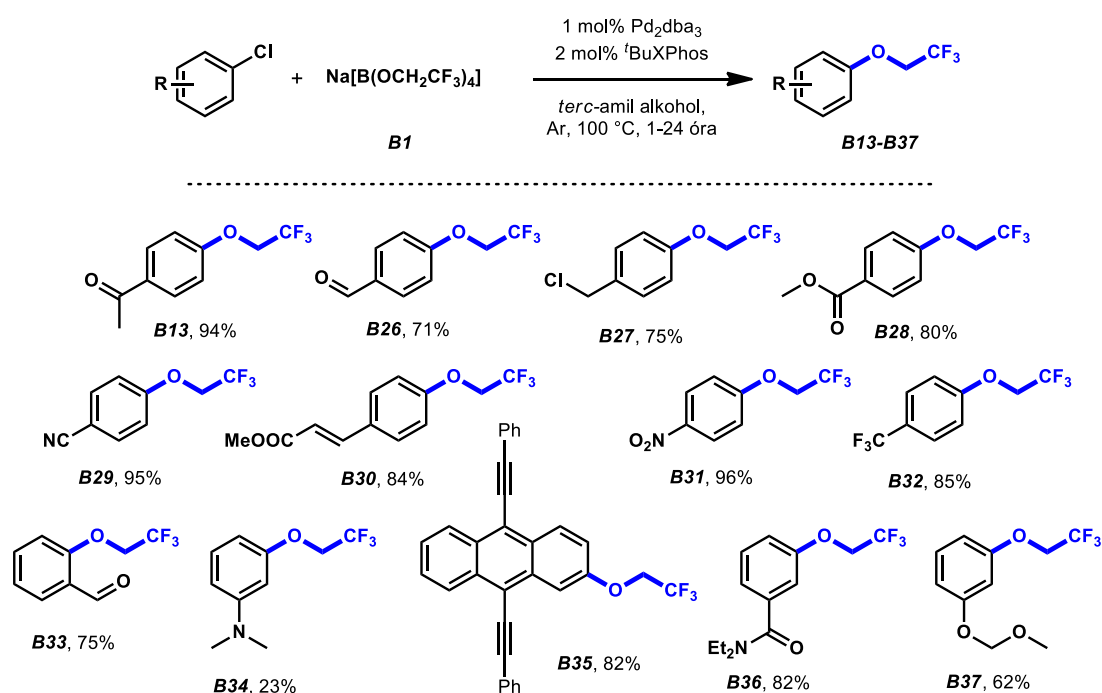
47. ábra: A kapcsolási reakció különböző palládiumforrások és ligandumok jelenlétében

Emellett többször tapasztaltunk eltérést elvileg párhuzamosan, azonos körülmények közt végzett reakciók eredménye közt, így a reakció reprodukálhatóságát is biztosítani kívántuk. Vizsgálataink rámutattak, hogy a kellemetlen anomáliák hátterében feltehetőleg a reakció inhomogenitása, illetve a kevertetés intenzitásának és hatékonyságának változékonysága áll. Emiatt a korábban alkalmazott beadagolási renden változtatva, elsőként csak a palládiumforrást, a ligandumot, valamint amennyiben szilárd volt, a kiindulási aromás klórvegyületet mértük össze, a reakcióedény légtérét argonnal átöblítettük, majd az oldószer kis részletét (10-20%-át) hozzáadva, az elegyet 5 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A nagy mennyiségű, *tert*-amil-alkoholban rosszul oldódó borát sóit csak ezek után, az oldószer maradékában szuszpendálva adtuk a reakcióelegyhez, majd ezt követően fűtöttük az edényt a tervezett reakcióhőmérsékletre.

Ezzel a módszerrel, 3 alkalommal megismételve is ugyanarra az eredményre jutottunk a *p*-klór-acetofenon reakciójának elvégzésekor.

3.2.4 Aromás klórvegyületek 2,2,2-trifluorettoxilezése

Az optimális és reprodukálható reakciókörülmények felderítése után a reakció kiterjesztheségének vizsgálatát végeztük el, elsőként különböző funkcióscsoportokat tartalmazó karboaromás klórvegyületek felhasználásával. A kísérletekhez a szubsztrátumokat úgy választottuk meg, hogy az aromás gyűrűhöz kapcsolódó különböző funkcióscsoportok sztérikus- valamint elektronikus tulajdonságainak reakcióra gyakorolt hatását, és a trifluorettoxilezési reakció során alkalmazott körülményekkel való kompatibilitását vizsgálhassuk (48. ábra).



48. ábra: Karboaromás klórvegyületek trifluorettoxilezése

A reakciókat 0,5 mmol mennyiségű kiindulási aril-klorid felhasználásával végeztük, így a reakcióelegy feldolgozása és a termék tisztítása kényelmesen megvalósítható volt és megbízható eredményeket szolgáltatott. Az átalakulás mértékét a reakcióelegyekből általánosan 1, 4 illetve 24 óra elteltével vett minták GC-MS technikával történő analiziséből kapott eredmények alapján határoztuk meg. A kiindulási anyag teljes átalakulását követően, megkezdtük a reakcióelegyek feldolgozását, amely egy extrakciós lépéssel indult, etil-acetát és víz felhasználásával, annak érdekében, hogy az ionos szennyezőket eltávolítsuk. A szerves fázis magnézium szulfáton történő szárítása, majd bepárlása után a nyers termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, szilikagél állófázist, és hexán:etil-acetát gradiens elúciót

alkalmazva. A megfelelő frakciók bepárlásával kaptuk meg a tiszta terméket, melyet vákuumszáritószekrényben oldószermentesítettünk.

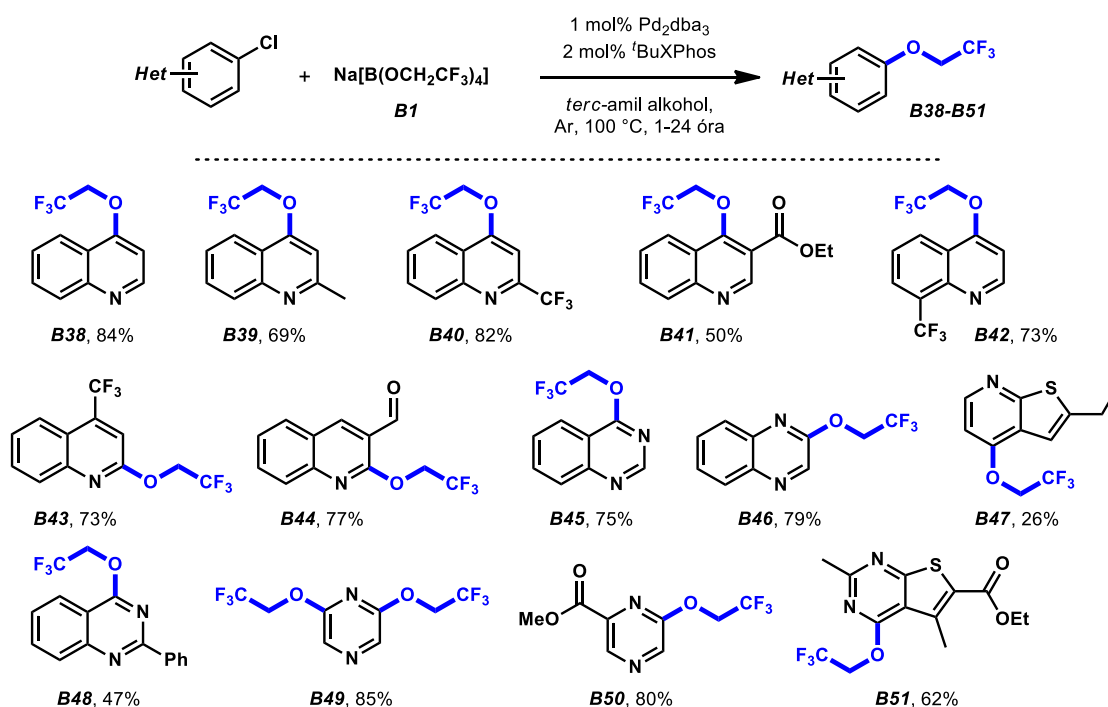
A kapcsolási reakciók lefutásáról általánosságban elmondható, hogy 1 óra reakcióidőt követően nagyjából elérhető a maximális konverzió, ami a reaktívabb szubsztrátumok esetében 100%-nak adódott. Azokban az esetekben, amikor 1 óra elteltével nem teljes az átalakulás, a hosszabb reakcióidő már nem eredményez jelentős konverziónövekedést. Az ilyen szubsztrátumok esetében 24 óra reakcióidőt követően, amennyiben számottevő mennyiségű termék keletkezett, mindenképpen feldolgoztuk a reakcióelegyeket.

Ahogy korábban a metoxilezési reakcióban, ebben az esetben is azt tapasztaltuk, hogy minél elektronhiányosabb egy szubsztrátum, a reakció annál hatékonyabban zajlik le. Így a *para*-, illetve *orto*-helyzetben elektronszívó csoportot tartalmazó aril-kloridok esetében minden alkalommal 70% fölötti termeléssel tudtuk izolálni a megfelelő származékokat.

A legtöbb vizsgált funkcióscsoport jelenléte nem akadályozta a trifluoretokilezési reakciót, így jó és kiváló kitermeléssel alakítottunk át keto- (**B13**, 94%) észter- (**B28**, 80% és **B30**, 84%), ciano- (**B29**, 95%), nitro- (**B31**, 96%), trifluormetil- (**B32**, 85%) és aldehydcsoportot (**B26**, 71% és **B33**, 75%) tartalmazó aromás klórvegyületeket. A telítetlen oldalláncot hordozó szubsztrátumok közül C-C kettős (**B30**, 84%) és hármas kötést (**B35**, 82%) tartalmazó kiindulási anyagok reakcióját is sikerrel valósítottuk meg. Ezen túl a *meta*-szubsztituált klórbenzol-származékok közül a MOM védőcsoporttal ellátott hidroxil (**B37**, 62%) és dietilamid (**B36**, 82%) szerkezeti részletet tartalmazókat is jó termeléssel alakítottuk át, míg a 3-dimetilamino-klórbenzol reakciója még magasabb hőmérsékleten sem vezetett teljes konverzióhoz, így a kitermelés ebben az esetben lett a legalacsonyabb (**B34**, 23%). Összefoglalva megállapítható, hogy a legtöbb, szintetikus szempontból kiemelt jelentőségű funkcióscsoport jelenlétében hatékonyan elvégezhető a palládiumkatalizált trifluoretokilezési csoport beépítésére alkalmas keresztkapcsolási reakció.

Érdemes még megemlíteni, hogy szemben a metoxilezési reakció tapasztalataival, ezúttal az észtercsoportot tartalmazó szubsztrátumoknál nem történt átésztereződés. Ez is arra utaló jel, hogy a trifluoretokilezési csoportot tartalmazó borát só kevésbé reaktív, mint a tetrametilszármazék.

Ezután heteroaril-2,2,2-trifluoretokil-éterek előállítását is elvégeztük, melyhez a rendelkezésünkre álló egyszerű heteroaromás klórvegyületeken kívül összetettebb szerkezetű, gyógyszerkémiailag szempontból releváns alapvázatok tartalmazó szubsztrátumok trifluoretokilezését is megvalósíthattuk (49. ábra).



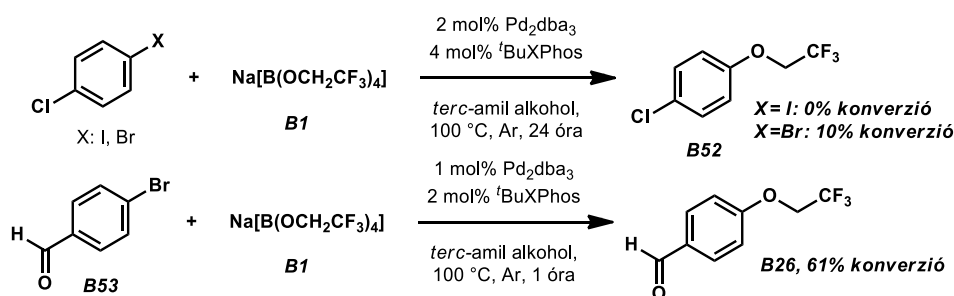
49. ábra: Heteroaril-kloridok trifluoretokilezése

Az előállított heteroaromás termékek alapvázai között megtalálható a kinolin- (pl. **B38**, 84%) kinazolin- (pl.: **B45**, 75%), kinoxalin- (**B46**, 79%), pirazin- (pl.: **B50**, 80%), tieno[2,3-*b*]piridin (**B47**, 26%) és tieno[2,3-*d*]pirimidin-váz (**B51**, 62%) is. Ahogy a karboaromás vegyületeknél megfigyelhető, az elektronhiányos szubsztrátumok reakciója ebben az esetben is magas hozamokat eredményezett a legtöbb esetben. A kinolinszármazékok a 3-as helyzetben etoxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyület kivételével (**B41**, 50%) mindegyik szubsztrátum 70% körüli, vagy afölötti hozamot eredményezett. Hasonlóan könnyedén megvalósítható a pirazinszármazékok trifluoretokilezése, melyek mindkét esetben 1 óra után teljes konverzióhoz vezettek. A **B49**-es jelű termék kiindulási anyaga emellett két klóratomot is tartalmazott, így ebben az esetben a kétszeresen trifluoretokilezett terméket tudtuk izolálni.

A 2-klór-kinoxalin (**B46**, 79%) és a 4-klór-kinazolin (**B45**, 75%) reakcióját szintén jó termeléssel hajtottuk végre, míg a 2-es helyzetben fenilcsoportot tartalmazó kinazolin származék esetén az alacsonyabb kitermelés (**B48**, 47%) feltehetőleg a szennyezett kiindulási anyagnak tudható be. A kénatomot is tartalmazó heteroaril-kloridok közül az etil 2,5-dimetil-4-klór-tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-karboxilát trifluoretokilezése a szubsztrátum összetettsége ellenére meglepően jól sikerült (**B51**, 62%), míg a 2-etil-4-klór-tieno[2,3-*b*]piridin átalakítása még erélyesebb reakciókörülmények között is csak alacsony hozammal, 26%-os hatékonysággal eredményezte a kívánt terméket (**B47**).

A kísérleti eredmények alapján megállapítható, hogy az általunk kidolgozott katalitikus körülmények között a legtöbb vizsgált *N*-heterociklusos klórvegyület trifluoretokilezése hatékonyan megvalósítható, melyek többsége kiemelt figyelmet kap a gyógyszerkémiai szintézisekben is.

Emellett fontosnak tartom megemlíteni a trifluoretokilezési reakció további korlátait, melyek ismerete gyakran sok időt takaríthat meg a gyakorló preparatív vegyészek számára. Az acetanilidek és a piridinszármazékok átalakítása – minden bizonnyal a palládium atommal történő komplexképzés miatt – nem járt sikerrel. A legtöbb ilyen esetben a reakcióelegyek fehér, vagy halvány citromsárga színűek lettek, amik a szokásos barna, lila, narancssárga és zöld reakcióelegyeiktől erősen eltérnek, és a palládiumkomplex drasztikus változását jelezheti. Emellett szabad –OH és –NH-csoportok számos mellékreakciót eredményezhetnek, így primer- és szekunder aminok, valamint szabad fenolok (pl. 2-klór-fenol, amely számos mellékterméket eredményezett) és karbonsavak (4-klór-benzoészav) szelektív átalakítása nem valósítható meg ilyen körülmények közt. Az aril-jodidok minden esetben meggátolták a kapcsolási reakciót, míg az aromás bromidok átalakítása a klórvegyületekhez képest kisebb hatékonysággal valósult meg (50. ábra).



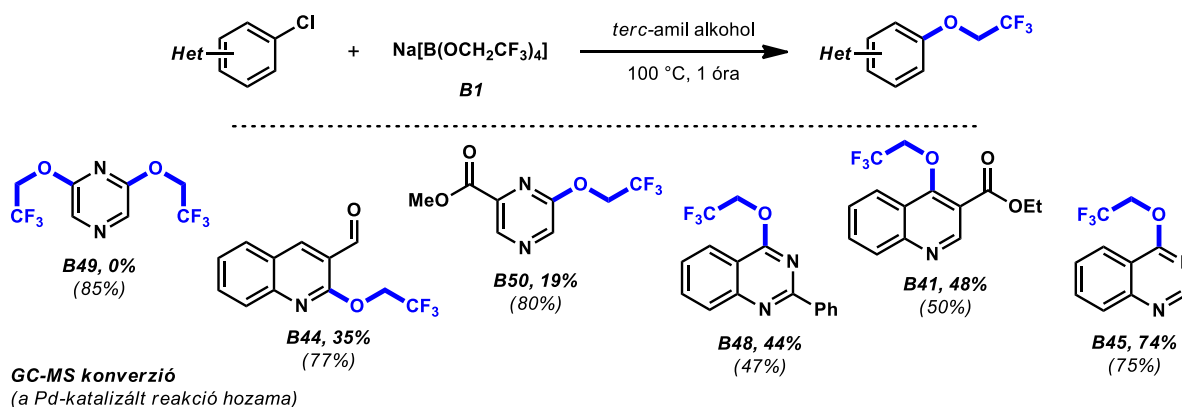
50. ábra: Aril-jodidok és bromidok reaktivitása

Mindkét jelenség a nagyobb méretű halogénatomok és a palládium közti erősebb kölcsönhatással magyarázható, ami miatt a klórszármazékok esetében tapasztaltnál jóval nehezebben játszódhat le a transzmetallálási lépés. Ez lehet az oka annak is, hogy a *p*-bróm-klórbenzol esetében csak kismértékű átalakulást tapasztaltunk, azonban nem a klór, hanem a brómatom cseréje játszódott le.

Összegezve az eredményeket, amennyiben a fenti kísérleti tapasztalatokat és a keresztkapcsolási reakció korlátait figyelembe vesszük, a kidolgozott eljárás segítségével, jó eséllyel hatékonyan állíthatók elő aril- és heteroaril-2,2,2-trifluoretil-éterek, aromás klórvegyületekből kiindulva.

3.2.5 Elektronhiányos szubsztrátumok katalizátortmentes trifluoretokilezése

A trifluoretoksi-csoport beépítésével kapcsolatos kutatásaink során több erősen elektronhiányos heterociklusos szubsztrátum átalakítását is elvégeztük. Ezek közt előfordulhatnak olyanok, amelyek katalizátor jelenléte nélkül, aromás nukleofil szubsztitúciós reakcióban is átalakíthatók a megfelelő aril-trifluoretil-éterré, így hat kiválasztott heteroaril-kloridon elvégeztük a reakciót palládium katalizátor és foszfán ligandum jelenléte nélkül.



51. ábra: Katalizátortmentes tesztreakciók elektronhiányos heteroaril-kloridok esetében

A tesztreakciókat a keresztkapcsolási reakció körülményeit alkalmazva végeztük el, a reakcióelegyekből egy óra után vett mintákat pedig GC-MS technikával analizáltuk. Az ábrán a felső sorban található százalékos értékek a kromatogramm csúcsainak területarányai alapján kalkulált konverziót mutatják, míg az alsó sorban található zárójeles értékek a (a 3.2.4. alfejezetben leírt) keresztkapcsolási reakcióból izolált hozamokat jelzik. A 2,6-diklór-pirazin esetében egyáltalán nem észleltünk átalakulást (**B49**), azonban számos heterociklusos vegyület esetében jelentős mértékben lejátszódott a szubsztitúciós reakció, és keletkezett a trifluoretokilezett termék. Az elektronszívó csoportot tartalmazó szubsztrátumok közül az **B44**-es és **B50**-es számú alacsony konverziót (35% és 19%), míg az **B41**-es vegyület, csakúgy, mint a kinazolin vázat tartalmazó klórvegyületek (**B48**, 44% és **B45**, 74%), a palládiumkatalizált reakcióval összemérhető eredményt produkáltak.

Ez alapján kijelenthető, hogy a különösen elektronhiányos klórvegyületek aromás nukleofil szubsztitúciós reakcióban is részt vehetnek borát sók jelenlétében, azonban a mérsékelt elektronhiányos szubsztátumok esetén ez nem figyelhető meg.

3.3 A nátrium-tetrakis-2-klóretil borát alkalmazhatóságának vizsgálata

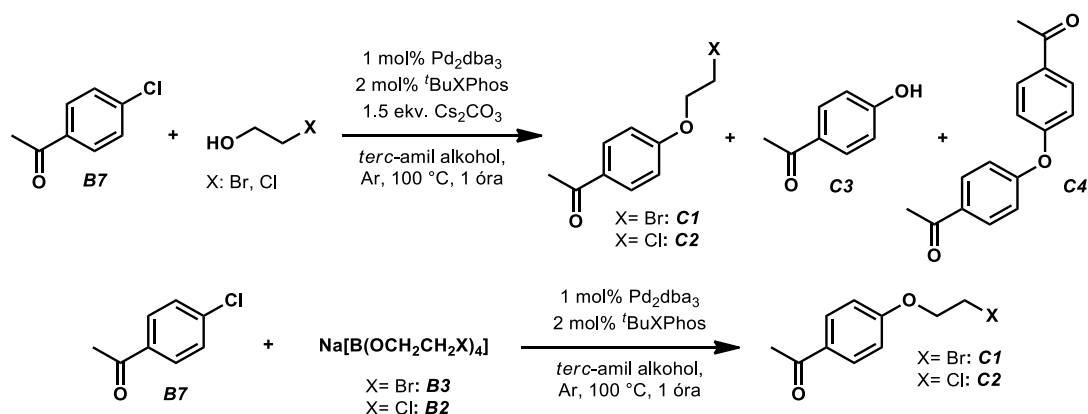
A trifluoretokilezési reakció széleskörű vizsgálatának végeztével figyelmünket a 2-haloetoxi-csoport beépítésére fordítottuk. Ahogy a bevezetőben is olvasható, a kiemelkedő hatással rendelkező gyógyszermolekulák közt nagy számban találhatunk olyan vegyületeket, melyek egy aromás rendszer és egy nukleofil centrum közt etoxicsoprotot tartalmaznak áthidaló elemként. Ezeknek a vegyületeknek egy elegáns, ám korábban nem megvalósítható szintézisútja lehet, ha aril-kloridok direkt 2-haloetokilezését végezzük el, majd ezt követően a beépített, sp^3 hibridizációjú szénhez kapcsolódó halogénatomot nukleofil szubsztitúcióval a kívánt nukleofilra cseréljük. Ehhez első lépésben egy hatékony, katalitikus reakciót kell kifejleszteni aril-2-haloetil-éterek előállítására aromás klórvegyületekből.

3.3.1 A 2-haloetoxi-csoport beépítésének vizsgálata

A 3.1-es fejezetben leírt módon előállított borát sók mellett, a szakirodalomban leírt egyéb módokon is megkíséreltük a 2-klóretoxi- és 2-brómetoxi-csoport beépítését aromás klórvegyületekbe.

A trifluoretokilezési reakcióban optimálisnak talált körülményeket alkalmazva elvégeztük a 2-klóretil- (**B2**) és 2-brómetil-csoportot (**B3**) tartalmazó borát só reakcióját *p*-klór-acetofenonnal, illetve ezekkel analóg módon, a borát sókat a megfelelő alkohollal, illetve cézium karbonát bázissal helyettesítve teszteltük a C-O kötés kialakításában általánosan használt körülményeket (52. ábra).

A reakciókat 0,2 mmol szubsztrátum felhasználásával végeztük. Egy óra elteltével mintát vettünk, majd a szokásos módon feldolgoztuk a reakcióelegyeket, és oszlopkromatográfiával tisztítottuk a terméket.



Alkoxilező reagens	Konverzió (%)	Izolált hozam (%)
2-brómetanol	100	nyomokban
2-klóretanol	100	45
Na[B(OCH ₂ CH ₂ Br) ₄]	60	nyomokban
Na[B(OCH ₂ CH ₂ Cl) ₄]	100	95

52. ábra: Aril-jodidok és bromidok reaktivitása

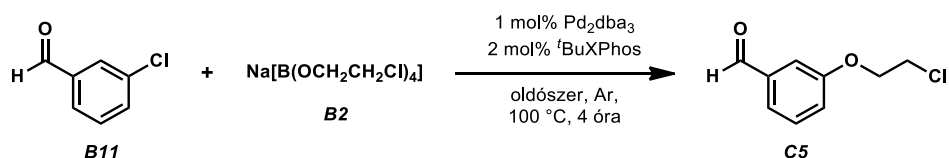
Az alkoholok és bázis jelenlétében lejátódott reakciók esetében a kiindulási anyag átalakulását tapasztaltuk, azonban 2-brómetanol esetében számos melléktermék keletkezett, így a kívánt terméket (**C1**) nem tudtuk maradéktalanul megtisztítani a szennyezőktől, ráadásul az izolált anyag mennyisége is csupán néhány százaléka volt a vártnak. A 2-klóretanolos reakcióelegyben 3 fő komponens keletkezett, a kívánt termék (**C2**) mellett fenolszármazék (**C3**) és diaril-éter (**C4**) képződött, így az aril-2-klóretil-étert mindössze 45%-os hozammal tudtuk izolálni.

A brómetoxi-csoportot tartalmazó borát só alkalmazása hasonló eredményre vezetett, mint a brómetanolé, annyi különbséggel, hogy a konverzió itt nem volt teljes, azonban ez a reagens sem volt alkalmas a keresztkapcsolási reakcióra. A tetrakis(2-klóretil) borát só (**B2**) felhasználásával viszont szelektív és hatékony reakció játszódott le, a terméket kiváló hozammal (**C2**, 95%) izoláltuk.

Ez alátámasztotta a kezdeti feltevésünket, miszerint a bázikus közegben nem stabil alkoholok szelektív beépítése megvalósítható borát sók előállításán, majd azok keresztkapcsolási reakcióján keresztül.

3.3.2 Egyéb reakciókörülmények vizsgálata

Miután a trifluoretóxi-csoport beépítése során a reakciókörülmények széleskörű optimalizálását elvégeztük, és a 2-klóretóxi-csoport beépítése mind mechanizmusát tekintve, mind a gyakorlati tapasztalatok terén igen hasonló volt, ebben az esetben nem végeztünk olyan széleskörű vizsgálatot a reakciókörülmények optimalálása kapcsán. Kivételt képezett a különböző oldószerek hatására vonatkozó vizsgálat, mivel a reakcióközeg a katalitikus eljárás egyik kritikus paramétere. Kísérleteink során DMF, 1,4-dioxán, *tert*-butil-alkohol, illetve reagens tisztaságú és abszolútizált *tert*-amil-alkoholban végeztük el a 3-klór-benzaldehid palládiumkatalizált klóretoxilezését (53. ábra).



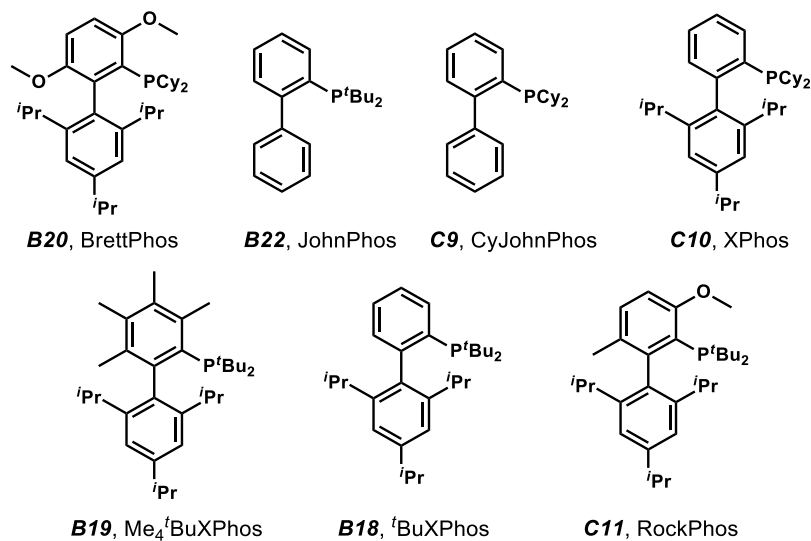
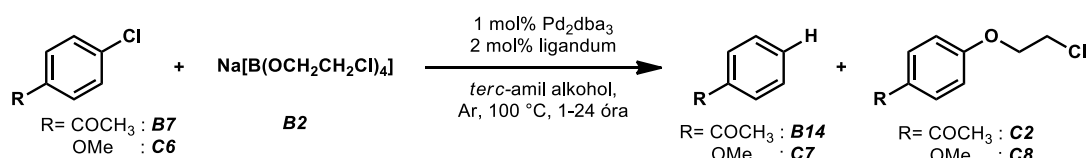
Oldószer	Konverzió, 1 óra	Konverzió, 4 óra
<i>tert</i> -amil-alkohol (absz.)	76%	87%
<i>tert</i> -amil-alkohol (reagens)	69%	74%
<i>tert</i> -butil-alkohol	78%	80%
DMF	0%	0%
1,4-Dioxán	36%	36%

53. ábra: Az oldószer hatása a 2-klóretoxi-csoport beépítésére

A korábbi eredményeinkhez hasonlóan, a DMF és 1,4-dioxán ebben az esetben sem volt alkalmas a reakció kivitelezésére, míg a *tert*-butil és *tert*-amil-alkohol oldószerként való alkalmazása hatékony átalakítást eredményezett. A reagens minőségű *tert*-amil-alkoholban láthatóan kisebb hatékonysággal zajlott le a kapcsolási reakció, habár aktívabb szubsztrátumok esetén még így is teljes konverziót ért el az átalakítás. A legjobb eredményt mindazonáltal az a víz- és oxigénmentes, abszolútizált *tert*-amil-alkohol alkalmazása hozta.

Az oldószer megválasztása mellett a foszfán ligandum szerkezete szintén jelentősen befolyásolja a reakció eredményességét, így egy aktív (*p*-klór-acetofenon) és egy inaktív (*p*-klór-anizol) szubsztrátum reakciójában teszteltünk számos dialkil-bifenil-foszfánt ligandumként (54. ábra).

A reakciókból 1 és 24 óra elteltével mintát vettünk, melyeket GC-FID technikával analizáltunk. A kapott termékeloszlást a táblázatban tüntettem fel. Az első érték minden esetben az 1 órás mintavételt jelöli, zárójelben pedig a 24 óra után tapasztalt értékek láthatók.



Szubsztrátum	Ligandum	Kiind. anyag, (B7/C6)	Melléktermék (B14/C7)	Termék (C2/C8)
4-klór-acetofenon (B7)	B20 , BrettPhos	7% (4%)	1% (1%)	92% (95%)
4-klór-acetofenon (B7)	B22 , JohnPhos	13% (4%)	24% (24%)	63% (72%)
4-klór-acetofenon (B7)	C9 , CyJohnPhos	98% (98%)	1% (1%)	1% (1%)
4-klór-acetofenon (B7)	C10 , XPhos	33% (23%)	13% (13%)	54% (64%)
4-klór-acetofenon (B7)	B19 , Me ₄ ^t BuXPhos	14% (2%)	0% (1%)	86% (97%)
4-klór-acetofenon (B7)	B18 , ^t BuXPhos	1% (0%)	0% (0%)	99% (100%)
4-klór-acetofenon (B7)	C11 , RockPhos	1% (0%)	0% (0%)	99% (100%)
4-klór-anizol (C6)	B20 , BrettPhos	98% (98%)	2% (2%)	0% (0%)
4-klór-anizol (C6)	B19 , Me ₄ ^t BuXPhos	98% (96%)	0% (1%)	2% (3%)
4-klór-anizol (C6)	B18 , ^t BuXPhos	88% (86%)	4% (5%)	8% (9%)
4-klór-anizol (C6)	C11 , RockPhos	91% (86%)	1% (1%)	8% (13%)

54. ábra: Foszfán-ligandumok vizsgálata 4-klór-acetofenon és 4-klór-anizol klóretoxilezésében

Szemben a trifluorettoxilezési reakcióval, ebben az esetben kimutatható volt a β -hidrid elimináció útján keletkező dehalogéneződött melléktermék (**B14** illetve **C7**) is.

Az alkalmazott foszfán-ligandumok átfedésben voltak a trifluorettoxilezésben vizsgáltakkal, illetve a palládiumkatalizált éterszintézisekben leghatékonyabbnak ítélt, és általunk is beszerezhető ligandumokkal egészítettük ki a korábbi vegyületeket.

A ligandumok szerkezetének és hatékonyságának szemügyre vételével kitűnik, hogy a *terc*-butil-csoportokat tartalmazó ligandumok (**B22** és **B18**) minden esetben magasabb konverzióhoz, és szelektívebb reakcióhoz vezettek, mint a ciklohexil-csoportokat tartalmazó (**C9** és **C10**) analogonjaik. Így míg a JohnPhos (**B22**) ligandumnál tapasztalt teljes konverzió 24 óra elteltével 96%, a hasznos konverzió pedig 72% volt, addig a CyJohnPhos (**C9**) esetében 2% illetve 1% volt ez a két érték. Ehhez hasonlóan a ^tBuXPhos (**B18**) esetében 24 óra után 100% hasznos konverziót tapasztaltunk, a ciklohexil-csoportokat tartalmazó származékánál (**C10**) viszont csak 77% teljes és 64% hasznos konverziót mértünk.

Az aktív *p*-klór-acetofenon szubsztrátum esetén egy nap elteltével több ligandumnál is számottevő átalakulást tapasztaltunk (teljes konverzió értékek: **B20**: 96%; **B22**: 96%, **C10**: 77%, **B19**: 98%, **B18**: 100%, **C11**:100%). A leghatékonyabbnak a ^tBuXPhos (**B18**), illetve a RockPhos (**C11**) bizonyult, míg valamivel lassabb reakciót eredményezett a BrettPhos (**B20**) és a Me⁴^tBuXPhos (**B19**) használata, azonban 24 óra elteltével ezek a ligandumok is csaknem teljes konverzióhoz vezettek.

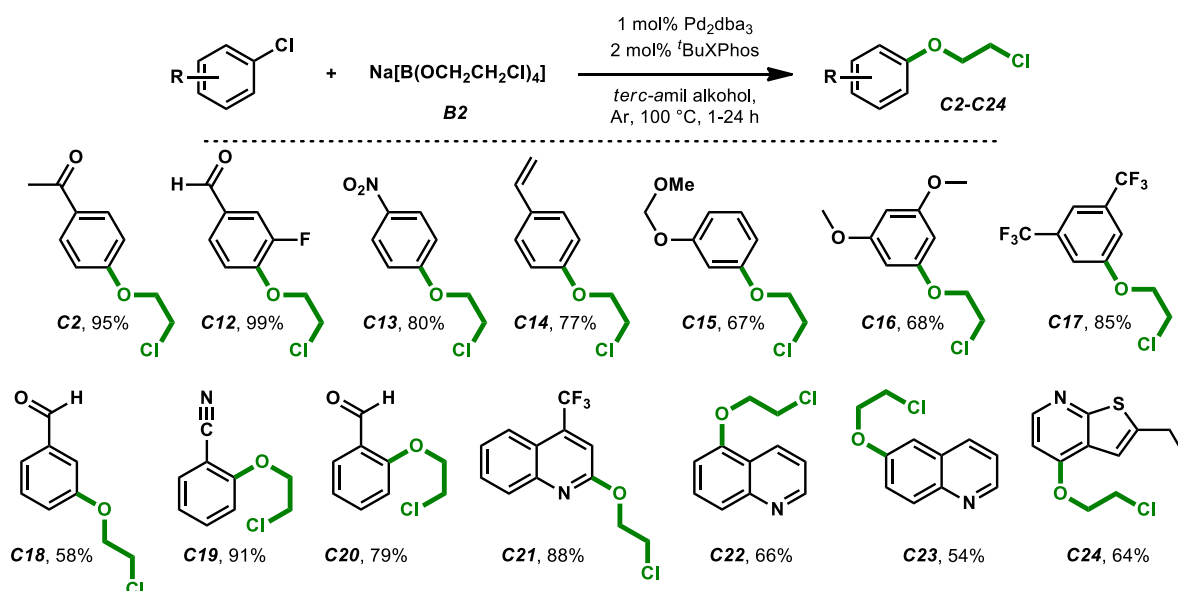
Ennek alapján a kevésbé reaktív kiindulási anyag, a *p*-klór-anizol reakcióját már csak ezzel a négy foszfánnal végeztük el, a kapott eredmények pedig jól korreláltak a korábbi tapasztalatok alapján vártakkal. A BrettPhos esetében egyáltalán nem (**B20**, 0%), míg a Me⁴^tBuXPhos-nál mindössze elhanyagolható mennyiségű termék (**B19**, 3%) képződését tapasztaltuk. Habár átütő sikert a másik két ligandum alkalmazása sem hozott, 24 óra elteltével a ^tBuXPhos (**B18**) esetében már 9%, míg a RockPhos-nál 13% (**C11**) terméket tartalmazott a reakcióelegy, ez utóbbi pedig lényegesen kevesebb mellékterméket is eredményezett.

Mindazonáltal, a RockPhos igen magas ára miatt (a SigmaAldrich vegyszerforgalmazónál 2019 januárjában 500 mg 147000 forintba került) a legtöbb szubsztrátum esetében továbbra is a ^tBuXPhos ligandumot alkalmaztuk, míg ez előbbi csupán néhány elektrondús rendszernél használtuk fel.

3.3.3 Aromás klórvegyületek 2-klóretoxilezése

A reakció kiterjeszthetőségét ebben az esetben is változtatatosan szubsztituált aromás klórvegyületek reakciójában vizsgáltuk elsőként. Amennyire a lehetőségeink engedték, igyekeztünk olyan kiindulási anyagokat választani, amelyek nem szerepeltek a trifluoretoxilezési reakció szubsztrátum-vizsgálatában, így jutottunk el az 55. ábrán látható 14 klóretoxilezett termék előállításához.

A keresztkapcsolási reakció termékeit a trifluoretokilezési reakcióhoz hasonlóan 0,5 mmol szubsztrátum felhasználásával végeztük, a 3.2.4. alfejezetben leírt feldolgozási és tisztítási műveleteket elvégezve. Így a kiindulási aromás klórvegyületek 2-klóretokilezett származékait kaptuk meg, ami formálisan egy etoxicsoport beépítését jelentette az aromás mag és a klóratom közé, ez pedig a vegyületek reaktivitásának jelentős megváltozásával jár.



55. ábra: Aromás klórvegyületek direkt 2-klóretokilezése

Az aril-kloridokhoz kapcsolódó elektronszívó csoportok hatását jól szemlélteti, az *orto*- és *meta*-klór-benzaldehyd illetve a 3-fluor-4-klór-benzaldehyd példája. Mivel a -K effektussal rendelkező formilcsoport elektronszívó hatása legkevésbé a *meta*-helyzetben érvényesül, ebben az esetben 4 óra után sem volt teljes a konverzió, és az izolált hozam is alacsonyabb (C18, 58%) volt. A formilcsoportot *orto*-helyzetben tartalmazó C20-as szubsztrátum esetében 1 óra után már közel teljes volt a konverzió, és a kitermelés is jóval magasabb (79%) volt. A még inkább elektronhiányos 3-fluor-4-klór-benzaldehyd esetében 1 óra elteltével teljes volt az átalakulás, és tisztítás után is gyakorlatilag kvantitatív (C12, 99%) termeléssel kaptuk meg a kívánt terméket. Érdemes továbbá megjegyezni ez utóbbi vegyület kapcsán, hogy a klóratom szelektív cseréje megvalósítható aromás fluorvegyület esetén is. A többi *para*- illetve *orto*-helyzetben elektronszívó csoportot tartalmazó termék előállítása is kiváló hozammal sikerült (C2, 95%; C13, 80%, C19, 91%).

A terminális alként tartalmazó *p*-klór-sztirol reakciója esetén a kívánt, klóretokilezési keresztkapcsolással versengő Heck-reakciót tapasztaltunk, amely 1-klór-4-(4-vinilsztirol)benzol képződéséhez vezetett. Annak érdekében, hogy visszaszorítsuk ezt a

mellékreakciót, ebben az esetben a szubsztrátum *terc*-amil-alkoholos oldatát adagoltuk a többi komponenshez, fecskendő-pumpa segítségével. Így a reakció kemoselektivitása javult, a kívánt terméket (**C14**) pedig 77%-os hozammal tudtuk izolálni.

Amennyiben a (*para*- és *orto*- helyzetet tekintve) erős +K effektussal rendelkező alkoxicsoportok a klóratomhoz képest *meta*-helyzetűek voltak, a kapcsolási reakció hatékonyan kivitelezhető volt, a kívánt termékeket jó hozammal tudtuk előállítani (**C15**, 67% és **C16**, 68%).

Az erős elektronszívó trifluormetil-csoportokat *meta*-helyzetben tartalmazó **C17**-es szubsztrátum esetén a konverzió már egy óra után teljes volt, a feldolgozást azonban nehezítette a termék illékonyága.

A heteroaromás klórvegyületek közül kinolinszármazékok és egy tieno-piridin klóretoxilezését valósítottuk meg. A kinolinszármazékok közül a leggyengébb eredményre (**C23**, 54%) a 6-klór-kinolin keresztkapcsolása vezetett, az 5-ös helyzet funkcionálizálása jóval hatékonyabb (**C22**, 66%) volt, a 4-es helyzetben elektronszívó csoportot tartalmazó **C21**-es származék klóretoxilezése pedig már teljes konverziót, és 88%-os kitermelést eredményezett. A jóval elektrondúsabb gyűrűrendszert tartalmazó 4-klór-tieno-[2,3-*b*]piridin (**C24**) átalakítása során keletkező terméket 64%-os kitermeléssel sikerült izolálni, ami szignifikánsan jobb, mint az ugyanezen szubsztrátum trifluoretoxilezésénél kapott eredmény (**B47**, 26%).

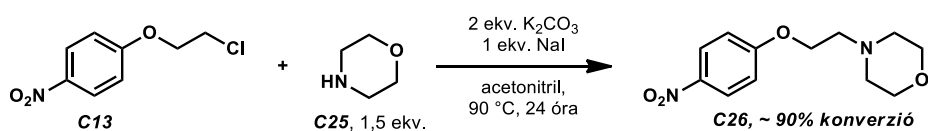
Összefoglalva a tapasztaltakat, a trifluoretoxilezési reakció korlátait szem előtt tartva, a klóretoxi-csoport beépítése is hatékonyan megvalósítható. Amennyiben olyan szubsztrátum átalakítását végeztük, amelyet korábban a trifluoretoxilezési reakcióban is teszteltünk, a klóretoxi-csoport beépítése minden esetben legalább olyan hatékonyan végbement, több esetben szignifikánsan jobb hozamot eredményezve. Emellett az enyhén bázikus körülményeknek köszönhetően nem tapasztaltuk a 2-klóretil-csoport továbbalakulását, vagyis nem kívánt nukleofil szubsztitúciós illetve eliminációs reakcióból származó melléktermékeket.

3.3.4 Aril-2-aminoetil-éterek kialakítása „egy-üst” reakcióban

Az aril-2-klóretil-éterek szintézisének vizsgálata után az így nyert termékek tisztítás nélküli továbbalakítására fordítottuk figyelmünket. A fő célunk az volt, hogy egy gyakorlati szempontból egyszerűen kivitelezhető, gyors és hatékony eljárást dolgozzunk ki különböző alifás szekunder aminok etoxicsoporton keresztül történő beépítésére. A szekunder aminok

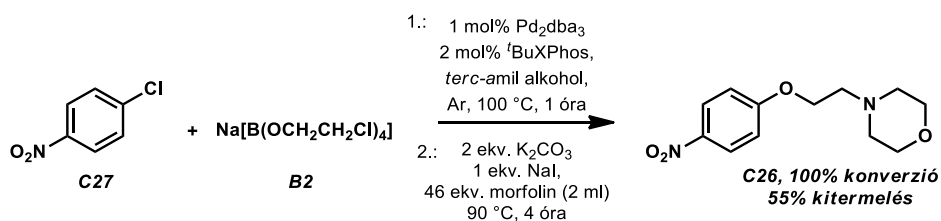
kiválasztásánál az elsődleges szempont a gyógyszerkémiai relevancia volt, így elsősorban olyan alifás *N*-heterociklusok szubsztitúciós reakcióit végeztük el, melyek gyakori motívumai a biológiailag aktív vegyületeknek, azon belül is a gyógyszerhatóanyagoknak. Ezek közül egy 2014-es, gyógyszeripari összefoglaló közlemény szerint a piperidin a leggyakrabban előforduló *N*-heterociklus az FDA által engedélyezett hatóanyagok közt (72 hatóanyagban található meg), míg a piperazin a 3. (59 hatóanyaggal), a pirrolidin az 5. (37 hatóanyaggal), a morfolin pedig a 17. helyen (12 hatóanyaggal) szerepelt a listán.⁴⁸

Elsőként a nukleofil szubsztitúciós lépést egy irodalmi példa alapján vizsgáltuk meg, 1-(2-klóretoxi)-4-nitrobenzol és morfolin reakciójában, acetonitril oldószerben, kálium karbonát bázis és nátrium jodid jelenlétében (56. ábra).⁴⁹



56. ábra: Kezdeti kísérletek a nukleofil szubsztitúciós lépés végrehajtására.

Szemben az irodalmi előzményekkel és a várakozásainkkal, egy nap elteltével a reakcióelegy még tartalmazott kiindulási anyagot, ezért úgy határoztunk, hogy az egyébként is kedvező árú morfolint nagy feleslegben, oldószerként alkalmazzuk. Ehhez azonban már a keresztkapcsolási reakció nyers termékét használtuk fel, egy vizes extrakciót követően (57. ábra).

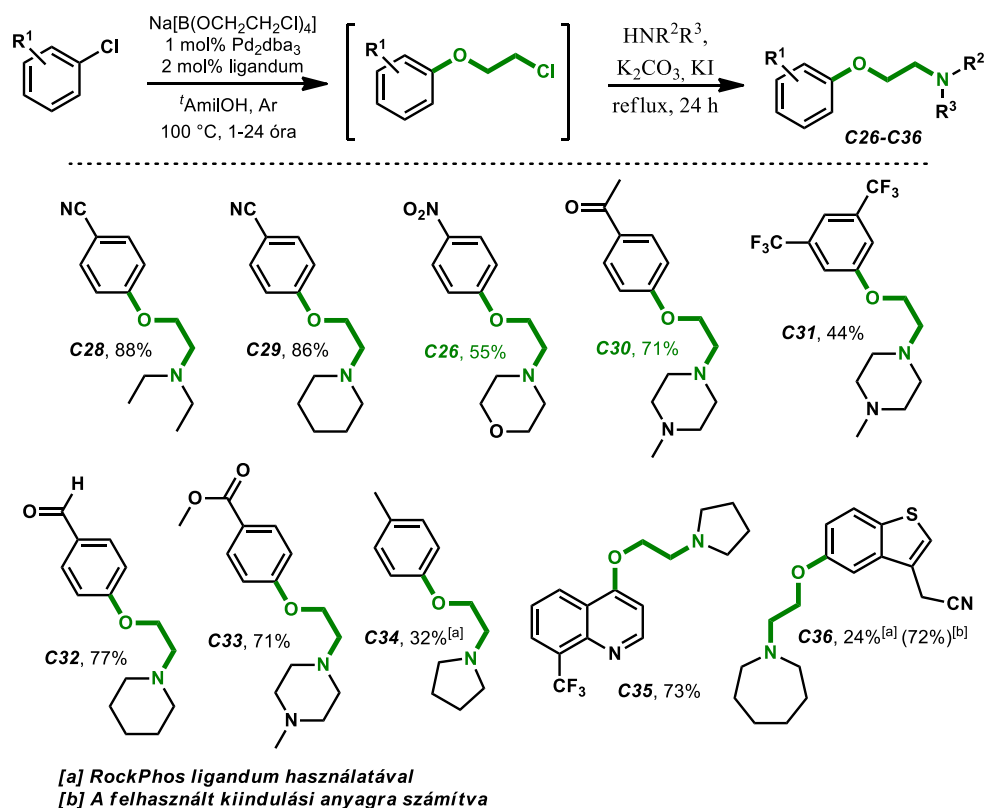


57. ábra: Kezdeti kísérletek a nukleofil szubsztitúciós lépés végrehajtására.

A szubsztitúciós reakció konverziója ebben az esetben már 4 óra elteltével teljes volt, a kívánt terméket (C26) pedig 55%-os hozammal izoláltuk.

Ezután a metil *p*-klór-benzoát "egy-üst" 2-aminoetoxilezését már a keresztkapcsolási reakciót követő extrakciós lépés mellőzésével, a szubsztitúciós reakcióhoz szükséges reagensek hozzáadásával 90°C-on végeztük. Mivel ez az egyszerűsített eljárás is teljes konverzióhoz vezetett, a többi szubsztrátum kétlépéses átalakítását már ilyen körülmények között végeztük el. A szubsztitúciós reakció lejátszódását követően, a kapott elegyet vízzel

hígítva, etil-acetáttal extraháltuk, majd a szerves fázisokat szárítás után bepároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk, így nyerve ki az. 58. ábrán látható termékeket.



58. ábra: Többféle 2-aminoetoxi-csoport beépítése aril-kloridokba, „egy-üst” reakcióban

Azokban az esetekben, amikor a keresztkapcsolási reakció teljes konverzióval lejártszódott, a végső terméket jellemzően 70% fölötti hozammal tudtuk izolálni a két lépés után. A két trifluorometil-csoportot tartalmazó **C31**-es jelű szubsztrátum esetében az alacsonyabb hozamot (44%) feltehetően a vegyület illékonyasága okozta, szárítás közben ugyanis folyamatosan csökkent a termék tömege.

A szubsztrátumok közt található egy 4-klór-kinolinszármazék (**C35**, 73%), amelyet a várakozásainknak megfelelően jó termeléssel tudtunk átalakítani. Az elektrondús szubsztrátumok közt található a 4-klórtoluol és egy benzotiofén vázzal rendelkező vegyület, melyek reakcióit RockPhos ligandum jelenlétében végeztük el, azonban így is gyenge hozamokat értünk csak el. A **C34**-es termék előállításához 32%-os kitermeléshez vezetett, míg a **C36**-os vegyületé 24%-hoz, ez utóbbi esetben azonban az elreagálatlan kiindulási anyag nagy részét visszanyertük.

A nukleofil reakciópartnerek tekintetében nem tapasztaltunk különösebb változékonyságot, így hatékonyan építettünk be piperidin- (**C29**, **C32**), 1-metil-piperazin- (**C30**, **C31**, **C33**),

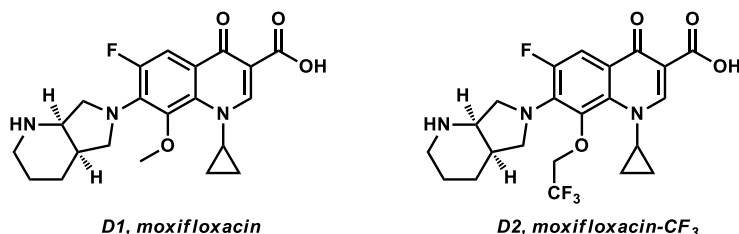
morfolin- (C26), dietil-amin- (C28), pirrolidin- (C34) és azepán (C36) egységet az eljárás második lépésében, minden esetben a közti termék teljes konverzióját tapasztalva.

3.4 *Biológiailag aktív aril-alkil-éterek szintézise*

Mivel a palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók alkalmazásait elsősorban a gyógyszerkémiában találhatjuk meg, határozott célkitűzésünk volt, hogy ne csupán változatos aromás- és heteroaromás kloridok átalakításával szemléltessük a kidolgozott reakciók hatékonyságát, hanem ismert biológiai aktivitással rendelkező vegyületek, illetve azok analogonjainak szintézisét is megvalósítsuk. Így mind a 2,2,2-trifluorettoxilezési, mind a 2-klóretoxi-csoport beépítésére alkalmas kapcsolási reakciót felhasználtuk összetett aromás éterek szintézisének kulcslépéseként.

3.4.1 *Kísérletek a moxifloxacin trifluorettoxilezett analogonjának előállítására*

Elsőként az ismert és széleskörűen alkalmazott antibiotikum, a moxifloxacin trifluoretoxi-csoportot tartalmazó származékát (D2) terveztük előállítani (59. ábra). Választásunkat a moxifloxacin (D1) különös gyógyszeripari jelentősége mellett – 2008-ban a 126. legmagasabb árbevételű hatóanyag volt világszerte – az is indokolta, hogy a kinolon gyűrű 8-as pozíciójában található – jelen esetben metoxi – szubsztituens kiemelt szerepet játszik a vegyület biológiai aktivitásában.⁵⁰

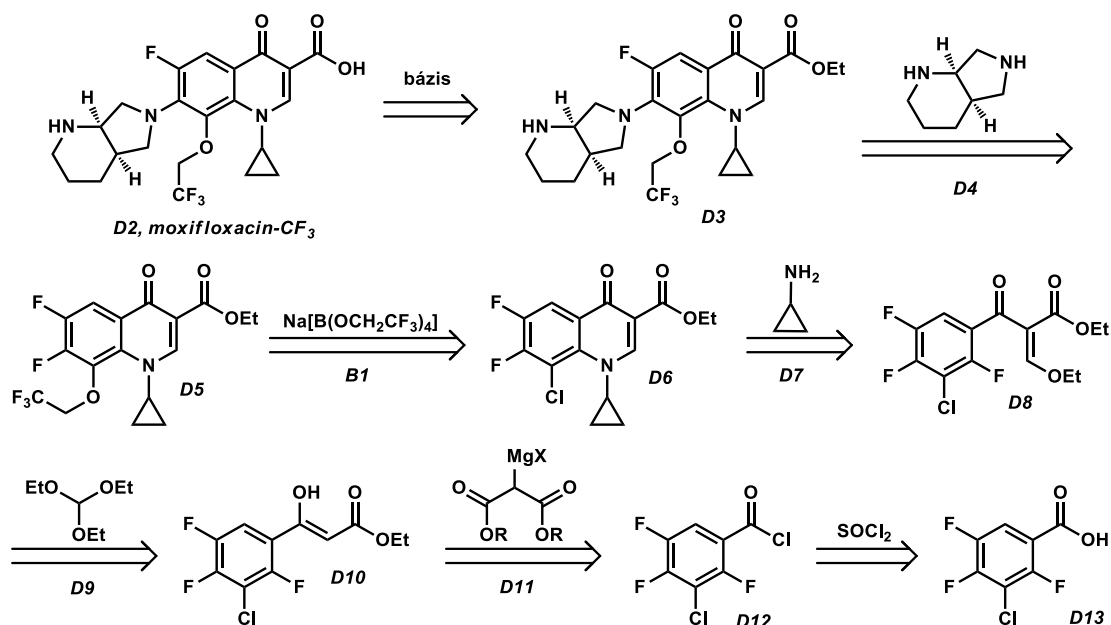


59. ábra: Az eredeti antibiotikum szerkezete, és a tervezett, trifluoretoxi-csoportot tartalmazó származék

A tervezett szintézis legtöbb lépése a 7-amino-6-fluorkinolon-3-karbonsav típusú antibiotikumok széleskörűen tárgyalt, általános szintézisútját követte.⁵¹ Az általunk megvalósítani kívánt szintézisút tervezett kiindulási anyaga az eredeti hatóanyagban szereplő metoxycsoport helyett klóratomot tartalmazott. A 3-klór-2,4,5-trifluor-benzoesav kereskedelmi forgalomban kedvező áron elérhető, és így a trifluoretoxi-csoport bevitelét az

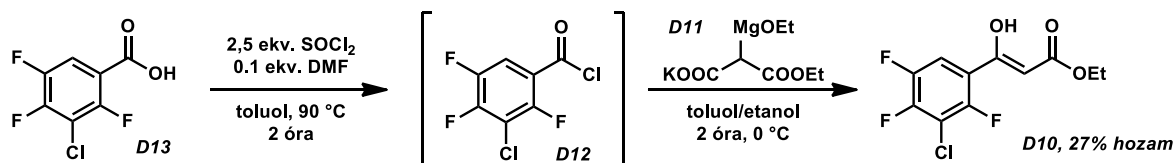
általunk kidolgozott eljárással, a klóratom cseréjével megvalósíthatjuk (60. ábra), demonstrálva ezzel a katalitikus átalakítás alkalmazhatóságát.

Mivel a szintézis korai szakaszában az intermedierek szabad hidroxilcsoportot, vagy bázis jelenlétére érzékeny motívumokat tartalmaztak, a keresztkapcsolási reakciót terveink szerint az **D6**-os számú kinolon-származékon kívántuk elvégezni, mivel a szubsztrátumok vizsgálatakor több hasonló szerkezetű klórvegyület átalakítását sikerült végrehajtanunk.



60. ábra: A moxifloxacin-származék tervezett szintézisútja

Az első lépésben keletkező savklorid reaktivására való tekintettel az első két lépést összevonva, az **D12**-es intermediert tisztításának mellőzésével végeztük el (61. ábra). A kiindulási 3-klór-2,4,5-trifluor-benzoesavat (**D13**) tionil-kloriddal, toluolban alakítottuk át sav-kloriddá (**D12**), katalitikus mennyiségű dimetil-formamid jelenlétében, majd az oldószert, illetve a tionil-klorid feleslegét ledesztillálva kaptuk meg a nyersterméket.

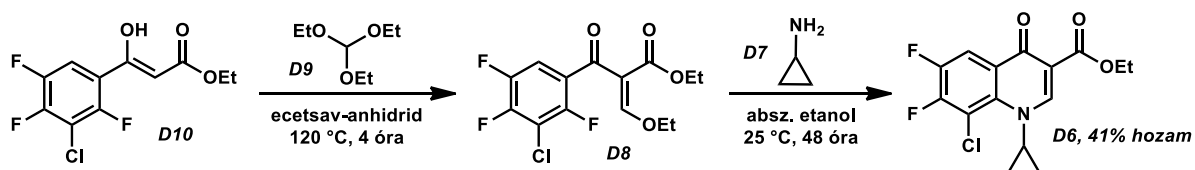


61. ábra: A kiindulási karbonsav aktiválása, majd reakciója a **D11**-es malonészter-származékkal

Ezzel párhuzamosan a szükséges nukleofil reagenst (**D11**) egy malonsav félészter-származék és elemi magnézium reakciójából nyertük, melyhez vízmentes etanol oldószert használtunk. A sav-klorid (**D12**) illetve a magnéziumorganikus vegyület (**D11**) reakciójából

kinyert **D10**-es intermedier esetében, oszlopkromatográfiás tisztítás után, a karbonsavra számítva 27%-os hozamot értünk el. A termék NMR spektruma alapján a vegyület enol-tautomer formában volt jelen, nem pedig β -keto-észterként, ami azonban a továbbalakítását nem befolyásolta kedvezőtlenül.

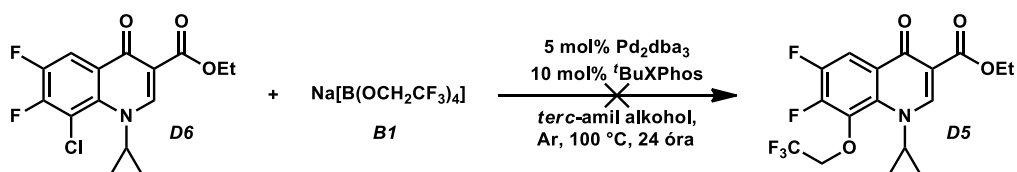
A következő két lépést, melyek a 62. ábrán láthatók, ismét összevontuk: elsőként az **D10**-es intermediert alakítottuk át trietil-ortoformiáttal (**D9**), ecetsav-anhidrid oldószerben, magas hőmérsékleten, majd a kapott, **D8**-al jelölt vinil-éter származékot ciklopropil-aminnal (**D7**) zártuk a kívánt kinolon gyűrűvé (**D6**, 41%).



62. ábra: Vinil-éter előállítása trietil-ortoformiáttal, majd továbbalakítása ciklopropil-aminnal

Az **D10**-es intermedier átalakításához 120 °C-os hőmérsékletet alkalmaztunk, majd 4 óra elteltével a reakcióelegyet vízzel hígítottuk, etil-acetáttal extraháltuk, és a szerves fázis bepárlásával kaptuk meg az **D8**-as nyerterméket. Ezt vízmentes etanolban feloldva 0°C-ra hűtöttük, majd a ciklopropilamin hozzáadását követően szobahőmérsékleten kevertettük 2 napon keresztül, ami után a köztitermék elfogyott. A reakcióelegyet bepároltuk, majd a **D6**-os terméket oszlopkromatográfiás tisztítással kaptuk meg, a két lépésre számítva 41%-os kitermeléssel.

Ezt követően a kapott terméken megkíséreltük a trifluoretokilezési reakciót végrehajtani, 5 mol% Pd_2dba_3 katalizátor és 10 mol% $^t\text{BuXPhos}$ ligandum jelenlétében (63. ábra).

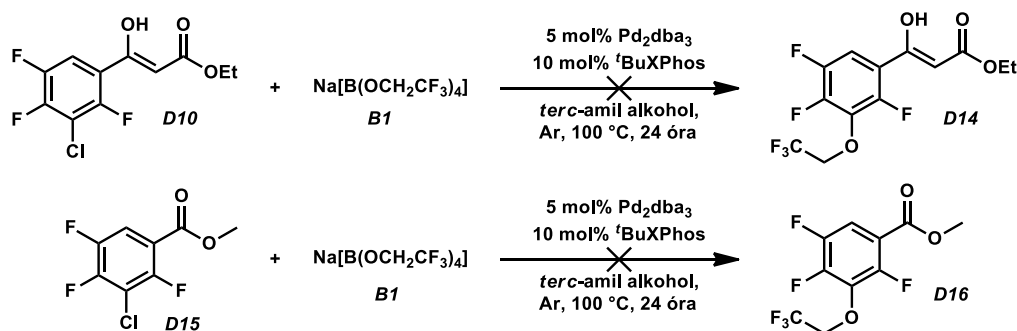


63. ábra: Vinil-éter előállítása trietil-ortoformiáttal, majd továbbalakítása ciklopropil-aminnal

Sajnálatos módon a kívánt, trifluoretokilezett termék (**D5**) nyomokban sem keletkezett, még 24 óra elteltével, nagyobb mennyiségű katalizátor jelenlétében sem, a kiindulási anyag gyakorlatilag érintetlenül maradt. A sikertelen reakció hátterében elképzelhető, hogy a klóratomhoz közel található, nagy térkitöltésű ciklopropil-csoport szterikus gátlása állt,

mindenesetre trifluoretoxi-csoportot tartalmazó moxifloxacin analogon (**D2**) előállítása ezen az úton nem kivitelezhető.

Kerülőutat keresve megkíséreltük a keresztkapcsolási reakciót egy korábbi intermedieren, az **D10**-es származékon, valamint a szintézis kiindulási anyagaként használt karbonsav metilészterén (**D15**) is végrehajtani (64. ábra). Mindkét esetben nagyobb mennyiségű palládiumforrást illetve ligandumot használtunk.



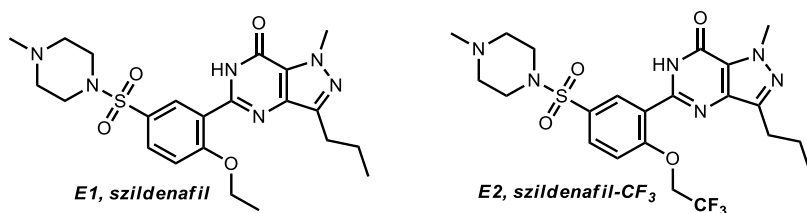
64. ábra: Vinil-éter előállítása trietil-ortoformiáttal, majd továbbalakítása ciklopropil-aminnal

A kívánt termék keletkezését egyik esetben sem tapasztaltuk. Míg **D10**-es intermedier átalakításánál a kiindulási anyag mellett csak azonosítatlan minor termékek képződését tapasztaltuk, a metil 3-klór-2,4,5-trifluorbenzoát (**D15**) esetében a kiindulási anyag mellett két főbb terméket észleltünk a GC-MS analízis során. A két termék tömege azonos volt, a kiindulási vegyületnél 80 g/mol-lal több, ami egy fluoratom trifluoretoxi-csoporttal történő szubsztitúciójának felel meg. A 2.4.2. alfejezet irodalmi hivatkozásai alapján valószínűsíthető, hogy ezek a melléktermékek az etoxi-karbonil-csoporthoz képest *orto*- és *para*-helyzetű fluoratomok aromás nukleofil szubsztitúciója révén jöttek létre.

A kedvezőtlen kísérleti tapasztalatok alapján ezek után letettünk a vegyület előállításáról.

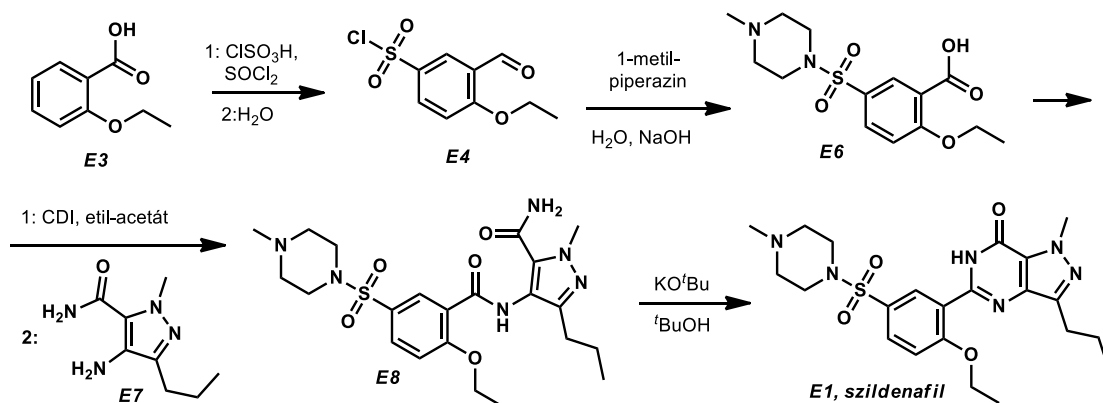
3.4.2 A szildenafilil fluortartalmú analogonjának előállítása

A moxifloxacin származékának szintézisére tett sikertelen kísérletek után egy másik célvegyületet választottunk a 2,2,2-trifluoretoxi-csoport beépítésének szemléltetésére. Választásunk a szildenafilil fluortartalmú analogonjára esett (65. ábra), mivel gyógyszeripari jelentősége mellett a retroszintetikus analízis során jó esély mutatkozott a keresztkapcsolási reakció hatékony kivitelezésére.



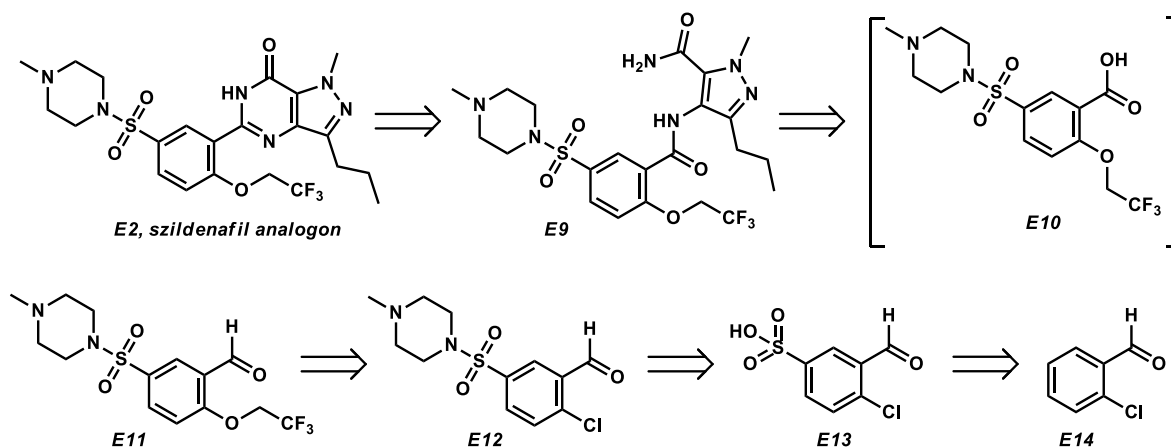
65. ábra: A sildenafil, valamint az általunk előállított fluortartalmú analogonja

A Pfizer kutatói által 2000-ben leírt, ipari méretben is megvalósítható szintézisúttól⁵² (66. ábra) eltérően – amely 2-etoxibenzoésav (**E3**) kiindulási anyag felhasználására épül – az általunk tervezett reakcióút magában foglalta a 2,2,2-trifluoretoxi-csoport beépítését is. Emellett az eredeti kiindulási anyagban szereplő karbonsav funkciót aldehiddel helyettesítettük, mivel az a kifejlesztett keresztkapcsolási eljárással kompatibilisebb.



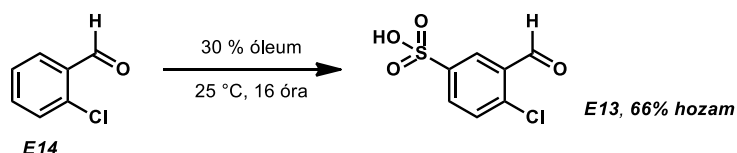
66. ábra: A sildenafil méretnövelhető szintézisútja

Így kiindulási anyagként a 2-klórbenzaldehydet (**E14**) választottuk, melyet első lépésben szulfonálva az **E13**-as számú aromás szulfonsavhoz juthatunk (67. ábra). Ez a vegyület *N*-metilpiperazinnal az **E12**-es számú szulfonamiddá alakítható, amely alkalmas kiindulási anyaga a trifluoretoxilezési reakciónak. Ez az általunk fejlesztett kapcsolási reakcióban az **E11**-es aril-2,2,2-trifluoretil-éterre alakítható, mely megfelelő reakciókörülmények közt karbonsavvá oxidálható, illetve egy kereskedelmi forgalomban is kapható amino-pirazol származékkal az **E9**-es intermedierré alakítható. Ezt a vegyületet bázis-katalizált gyűrűzárással a sildenafil fluorozott analogonjává (**E2**) terveztük alakítani.



67. ábra: A sildenafil- CF_3 tervezett szintézisútja

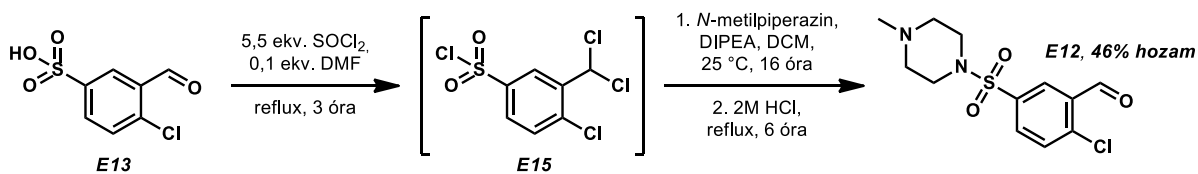
Az első lépésben a 2-klór-benzaldehid szulfonálását óleum segítségével, szobahőmérsékleten valósítottuk meg (68. ábra).



68. ábra: A 2-klór-benzaldehid szulfonálása óleummal

A kiindulási anyagot ebben az esetben tömény kénsavban oldottuk fel, majd hűtés közben a kénsavval azonos térfogatú 65%-os óleumot adtunk az elegyhez. A reakciót szobahőmérsékletre engedve kevertettük egy éjszakán keresztül, ami után vékonyréteg kromatográfias vizsgálat alapján a kiindulási anyag elfogyott. Az elegyet jégre öntve a termék (**E13**) lassan kikristályosodott, a szűrés és szárítás után azonban további tisztítást nem végeztünk.

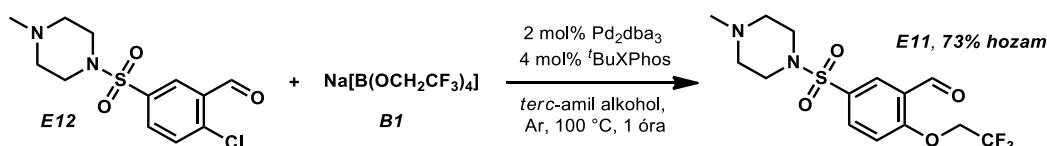
A következő két lépést összevonva hajtottuk végre, elsőként az aromás szulfonsav aktiválását tionil-kloriddal, majd az így kapott reaktív köztterméket szulfonamiddá alakítottuk *N*-metil-piperazinnal (69. ábra).



69. ábra: A 3-formil-4-klór-benzolszulfonsav szulfonamiddá alakítása 1-metil-piperazinnal

A szulfonsav és a tionil-klorid reakcióját az előző fejezetben leírtakhoz hasonlóan végeztük, azonban azt tapasztaltuk, hogy a kiindulási anyag teljes konverziójához a tionil-klorid nagyobb feleslegére volt szükség. Az illékony komponensek ledesztillálása után a nyers szulfonsav-kloridhoz hűtés közben, diklór-metán oldószerben, *N,N*-diizopropil-etil-amin bázis jelenlétében adagoltunk lassan *N*-metil-piperazint. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre engedve kevertettük egy éjszakán keresztül, miután a köztitermék teljes konverzióját tapasztaltuk, azonban a várt aldehid helyett annak diklór-metil származékát tudtuk izolálni. Ez a nem kívánt melléktermék minden bizonnyal az első lépés erélyes reakciókörülményei miatt alakult ki, azonban néhány órányi savas forralást követően teljes mértékben átalakítható volt a kívánt aldehid termékké (**E12**), amelyet két lépésben is elfogadható termeléssel (46%) tudtunk előállítani.

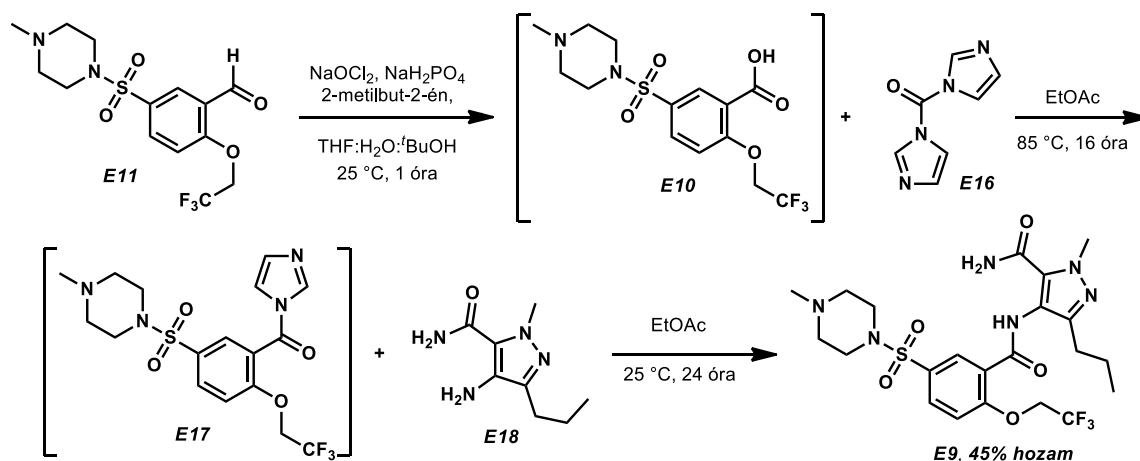
Az így kapott aromás klórvegyület már alkalmas szubsztrátuma volt a keresztkapcsolási reakciónak, amit ezután végre is hajtottunk az optimális reakciókörülmények közt (70. ábra).



70. ábra: Az általunk kidolgozott trifluoretokilezési reakció alkalmazása az **E11**-es intermedier előállításában

A trifluoretoksi-csoport bevitelét 2 mol% Pd₂dba₃ katalizátor és 4 mol% ^tBuXPhos ligandum jelenlétében hajtottuk végre, 1 óra után pedig az **E12**-es jelű aril-klorid teljes konverzióját tapasztaltuk. A reakcióelegy feldolgozását, majd az oszlopkromatográfiás tisztítását követően a kívánt, **E11**-el jelölt terméket 73%-os izolált hozammal kaptuk meg.

Ezután az aldehidcsoport oxidációja következett a kívánt vegyület szintézisútjában. Ehhez több ismert oxidációs reakciót teszteltünk (pl.: KMnO₄ vagy CrO₃ felhasználásával), de szelektív és hatékony átalakítást egyedül a Pinnick-oxidáció eredményezett. Az így kapott karbonsavat (**E10**) praktikus okokból nem tisztítottuk meg, hanem karbonil-diimidazollal (**E16**) aktiváltuk, majd a kereskedelmi forgalomban kapható 4-amino-1-metil-3-propil-1*H*-pirazol-5-karboxamiddal (**E18**) kapcsolva az **E9**-es amid intermedierré alakítottuk (71. ábra).

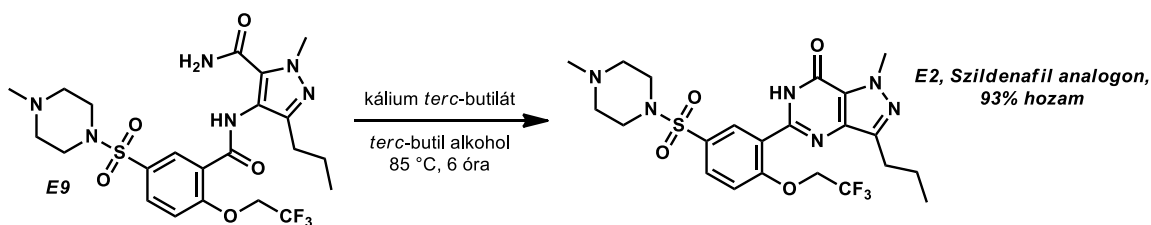


71. ábra: A trifluoretoxilezett aldehid oxidációja, majd amiddá alakítása

A Pinnick-oxidáció szelektív végrehajtásához a foszfát-pufferen és az oxidatív közeget biztosító nátrium-kloriton kívül *izo*-amilénre is szükség volt, amely a reakció során keletkező hipoklórossav megkötéséért felelős. Az aldehid oxidációja szobahőmérsékleten is végbement egy óra alatt, ami után nátrium-szulfittal elbontottuk az oxidálószer feleslegét, majd a reakcióelegyet bepároltuk, és egy vékony szilika rétegen átmosva tisztítottuk meg a szervesetlen szennyezőktől. Az oldat bepárlása után a nyers karbonsavat – amelynek tömege 77%-os termelésnek felelt meg – további tisztítás nélkül alakítottuk tovább.

Az **E10**-es számú karbonsavhoz ezután etil-acetátban oldott karbonil-diimidazolt adtunk, majd 85 °C-on kevertettük az elegyet egy éjszakán keresztül. Az így elkészített imidazilát intermedier (**E17**) oldatát szobahőmérsékletre hűtöttük, majd a 4-amino-1-metil-3-propil-1H-pirazol-5-karboxamidot (**E18**) további etil-acetáttal hozzáadtuk, és az elegyet szobahőmérsékleten kevertettük 24 órán keresztül. Ezután a reakcióelegyet bepároltuk, majd oszlopkromatográfiás tisztítással nyertük ki a kívánt, **E9**-es terméket.

Ezt azután egy vízkilépéssel járó, bázis-katalizált gyűrűzárási lépésben alakítottuk a szildenafil trifluoretoksi-csoportot tartalmazó rokonvegyületévé (72. ábra).



72. ábra: A sildenafil rokonvegyületének előállítása egy gyűrűzárási reakcióban

Az utolsó lépés számunkra is szinte meglepően problémamentesen játszódott le. Az **E9**-es intermediert *terc*-butil-alkoholban feloldottuk, 1,2 ekvivalens kálium *terc*-butoxidot adtunk hozzá, majd 85 °C-os hőmérsékleten kevertettük. Hat óra elteltével VRK analízis alapján a kiindulási anyag teljes mértékben átalakult, és egyetlen termék keletkezett. A reakcióelegyet vízzel hígítottuk, majd diklór-metánnal extraháltuk, a szerves fázist bepárolva pedig tisztán nyertük ki a kívánt gyűrűzárt terméket (**E2**, 93%).

Mivel az eredeti hatóanyagot, a szildenafililt citrát só formájában hozzák forgalomba, az elkészült **E2**-es számú termék egy részét citromsavat tartalmazó acetonban oldottuk fel, majd 4 órányi kevertetés után az elegyet bepároltuk, így izolálva a vegyület citrát sóját. A szabad amint (**E2**), illetve az így előállított só farmakokinetikai jellemzését külső partnereink, a Richter Gyógyszergyár munkatársai, Balogh György, Káncz Anna és Müller Judit végezték el, összehasonlítva azt az eredeti hatóanyaggal (**E1**).

Az eredményeket röviden összefoglalva elmondható, hogy az általunk előállított molekula vizsgált tulajdonságai kis mértékű eltérést mutattak a szildenafilhoz képest. A lipofilitás (logP) és N-H bázikusság (pKa) tekintetében érvényesült a fluorozott vegyületek kapcsán általános ismert tendencia, vagyis az **E2**-es vegyület lipofilebb, és kevésbé bázikus volt, mint a szildenafil. Az membránpermeabilitás-vizsgálat eredménye ennek ellenére nem mutatott lényeges különbséget, így a két vegyület felszívódása a becslések szerint nagyjából megegyezik.

Az *in vitro* metabolikus stabilitás vizsgálata már meglepőbb eredményre vezetett, ebben az eredeti **E1**-es vegyület nagyobb metabolikus stabilitást mutatott, mint a fluortartalmú **E2**-es származék. Ennek oka, hogy a fő metabolikus útvonalak nem érintik az etoxi- (illetve trifluoretoxi-) csoportot, hanem az *N*-metil-piperazin-csoport degradációjával járnak.

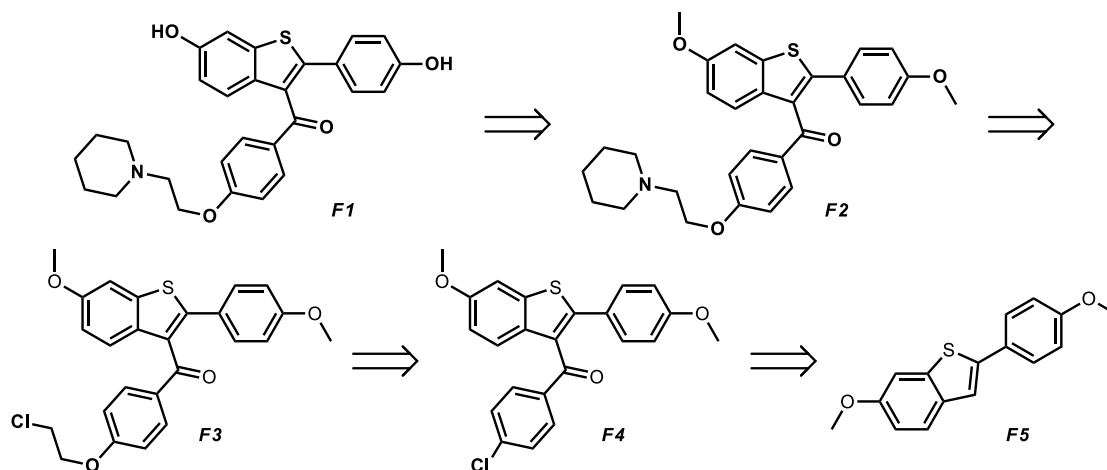
Az farmakokinetikai vizsgálatok részletes leírása, valamint a trifluoretoxilezési reakció vizsgálata a szildenafil analagon szintézisével együtt megtalálhatók a 2017-ben publikált folyóiratcikkünkben.⁵³

3.4.3 A raloxifen alternatív úton történő előállítása

A klóretoxi-csoport bevitele önmagában is számos jól ismert gyógyszermolekula szintézisében játszhat kulcsszerepet, így a klóretoxilezési reakció esetében olyan célvegyületet választottunk, mely jelenleg is forgalomban lévő gyógyszer hatóanyaga. Választásunk a raloxifenre (**F1**) esett, mivel kiindulási anyaga kereskedelmi forgalomban

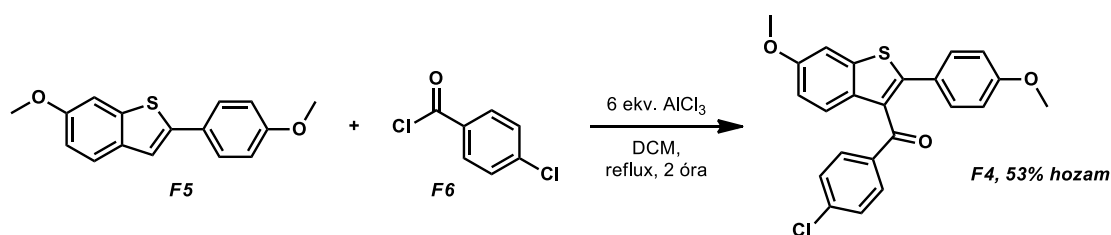
kapható, illetve a tervezett szintézisút (73. ábra) egyszerű, és kompatibilis a klóretoxilezési reakció körülményeivel.

Terveink szerint első lépésben a 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofén (**F5**) Friedel-Crafts acilezésével juthatunk el az **F4**-es vegyülethez, mely közvetlen kiindulási anyaga lehet a keresztkapcsolási reakciónak. A klóretoxilezési reakciót követően egy egyszerű nukleofil szubsztitúcióval a piperidin gyűrű is beépíthető a molekulába, melyet demetilezve a biológiailag aktív vegyülethez juthatunk.



73. ábra: A raloxifen tervezett alternatív szintézisútja

A szintézis első lépésében a már említett, kereskedelmi forgalomban kapható, **F5**-ös számú benztiofén-származékát acilezését végeztük el 4-klór-benzoil-kloriddal (**F6**), diklórmétán oldószerben, vízmentes alumínium klorid Lewis-savat alkalmazva (74. ábra).

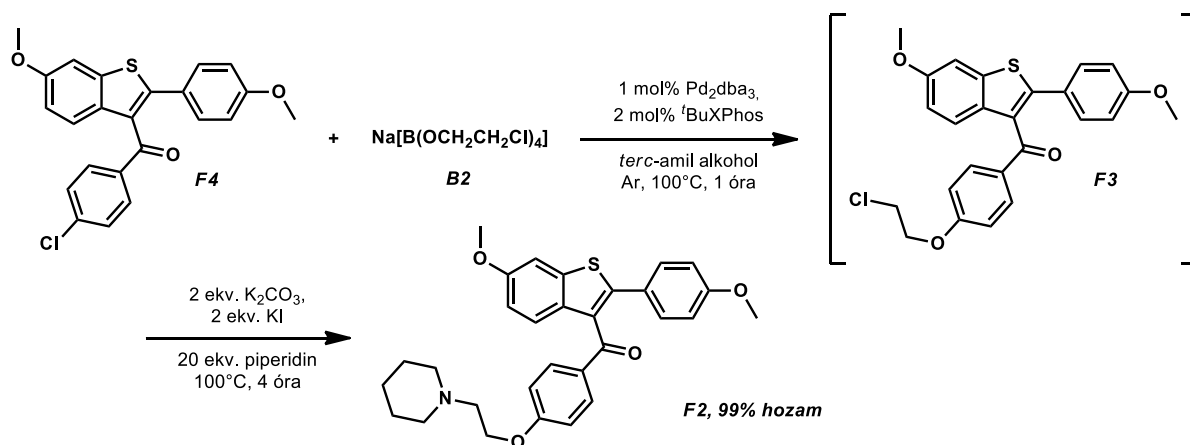


74. ábra: A kiindulási benztiofén-származék Friedel-Crafts acilezése

Habár a reakció szobahőmérsékleten is lejátszódik nagyjából 12 óra alatt, a diklórmétán forráspontján már két óra alatt teljes konverziót tapasztaltunk. Az alumínium klorid viszonylag nagy feleslegére a szubsztrátumban található heteroatomok (oxigén, kén) koordináló hatása miatt volt szükség. A reakció lejátszódása után az elegyet jégre öntöttük, majd diklórmétánnal extraháltuk, majd a szerves fázisokat bepárolva a nyersterméket

oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A reakciót többször megismételve, minden esetben 50-60% közötti hozamokat értünk el.

A következő két lépést, a 3.3.4. alfejezetben leírt „egy-üst” eljárást alkalmazva, összevontan végeztük el (75. ábra).

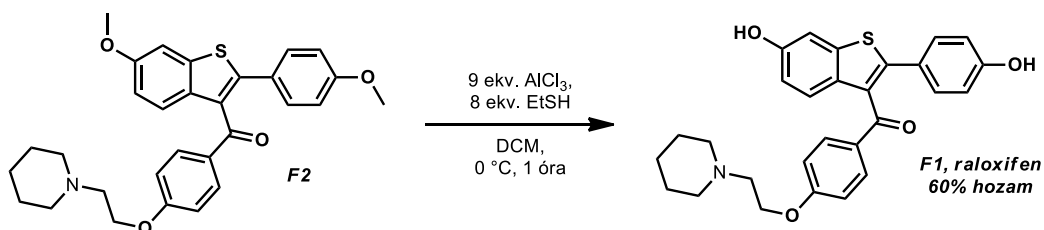


75. ábra: Az általunk kidolgozott „egy-üst” aminoetoxilezési reakció alkalmazása a szintézis során

Elsőként kis méretben az **F4**-es intermedier tesztreakcióját végeztük el, ahol 1 óra elteltével már teljes konverziót tapasztaltunk. A nagyobb méretű, preparatív reakciót 1 mol% Pd_2dba_3 és 2 mol% 'BuXPhos felhasználásával végeztük, majd 1 óra után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, és hozzáadtuk az oldószerként is használt piperidint, valamint a kálium jodidot és kálium karbonátot. Ezután 100 °C-on kevertettük a reakciót, majd a 4 órával később vizsgált mintában már nem találtunk kiindulási anyagot (**F4**), sem köztterméket (**F3**), csupán a kívánt, **F2**-vel jelzett *N*-(2-oxietil)piperidin motívumot tartalmazó terméket.

A reakcióelegy feldolgozása szintén a 3.3.4. fejezetben leírtak szerint történt, az oszlopkromatográfiás tisztítást követően a terméket gyakorlatilag kvantitatív termeléssel (99%) kaptuk meg.

Mivel az így előállított dimetil-raloxifen (**F2**) az eredeti szintézisúton is szerepel, az utolsó, demetilezési lépést irodalmi recept reprodukciójaként végezhetjük el (76. ábra).⁴¹



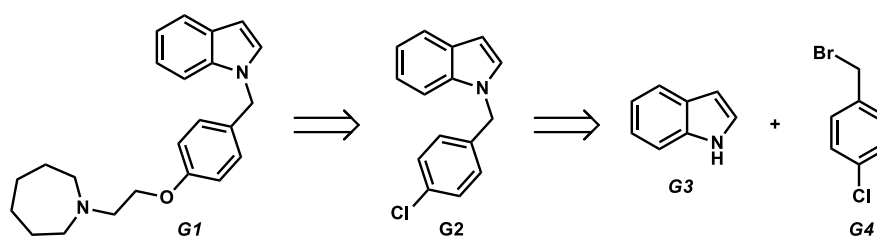
76. ábra: A raloxifen szintézisének utolsó, demetilezési lépése

A kiindulási anyagot diklórmétánban feloldva és 0 °C-ra hűtve, az alumínium kloridot kis részletekben adagoltuk be, majd az etán-tiol hozzáadása után 0 °C-on kevertettük az elegyet. Egy óra elteltével a kiindulási anyag elfogyott, így az oldatot jégre öntöttük, majd extraháltuk diklór-metánnal. A szerves fázis bepárlása, és oszlopkromatográfiás tisztítás után 60%-os hozammal kaptuk meg a terméket (**F1**), ami némileg elmaradt az irodalomban leírttól, azonban további optimalizálásnak nem láttuk szükségét.

Összefoglalva elmondható, hogy sikeresen megvalósítottuk a raloxifen előállítását az irodalomban korábban ismertetett szintézisutaktól eltérő módon, melynek kulcslépése az általunk kidolgozott keresztkapcsolási reakció volt, melyet kiváló hatékonysággal hajtottunk végre.

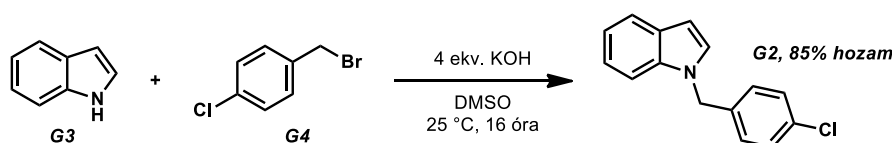
3.4.4 A bazedoxifen alapvázának szintézise a klóretoxilezési reakció felhasználásával

A raloxifen alternatív szintézisútjának kidolgozásához hasonlóan elvégeztük a bazedoxifen egyszerűsített származékának (**G1**) előállítását is az „egy-üst” aminoetoxilezési reakció felhasználásával. Az eredeti – a 2. ábrán szereplő – hatóanyaghoz képest, a tervezett vegyület az indol vázon nem tartalmazta a 2-es helyzetben található *p*-hidroxifenil-, valamint a 3-as helyzetű metil és 5-ös helyzetű hidroxilcsoportokat. Ehhez az indol (**G3**) 1-es helyzetű szubsztitúcióját terveztük *p*-klórbenzil-bromiddal (**G4**), melyből az **G2**-es számú vegyület keletkezik, amely alkalmas szubsztrátuma a keresztkapcsolási reakciónak (77. ábra).



77. ábra: A bazedoxifen egyszerűsített származékának tervezett szintézisútja

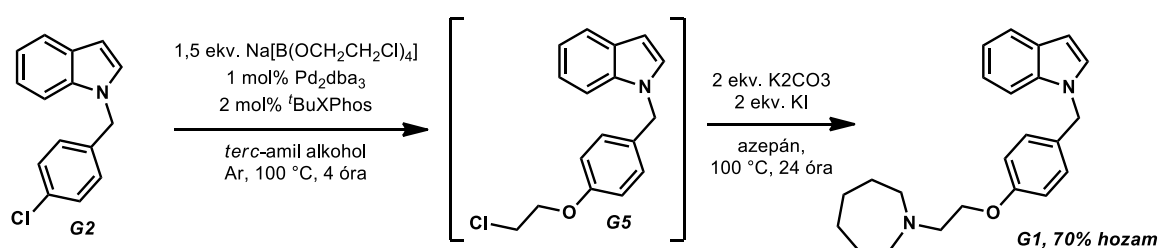
Az első lépést, vagyis az indol *N*-alkilezését egy, a kutatócsoportunkban korábban többször sikerrel alkalmazott eljárással valósítottuk meg (78. ábra).⁵⁴



78. ábra: Az indol szubsztitúciója 4-klórbenzil-bromiddal

A reakció gyakorlati megvalósítása – csakúgy, mint az irodalmi előzményekben – meglehetősen egyszerű volt, az indolt dimetil-szulfoxidban feloldottuk, majd a kálium-hidroxidot hozzáadva az elegyet fél órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezután a 4-klór-benzil-bromidot (**G4**) beadagolva a reakcióelegyet további 16 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, miután vékonyréteg-kromatográfia alapján teljes konverziót tapasztaltunk. Az elegyet vízzel hígítottuk, etil-acetáttal extraháltuk, majd a szerves fázist szárítva és bepárolva a tiszta termékhez (**G2**, 85%) jutottunk.

Az így kapott **G2**-es számú vegyületet az előzőekben is alkalmazott, „egy-üst” aminoetoxilezési reakcióban alakítottuk át a kívánt végtermékké (79. ábra).



79. ábra: Az 1-(4-klórbenzil)-indol klóretoxilezése és szubsztitúciója azepánnal

A klóretoxilezési lépés egy óra után csaknem teljes konverziót eredményezett, a 4 órás mintavétel alapján azonban a reakció előrehaladását ekkor már nem tapasztaltuk. Így a reakcióelegyhez hozzáadtuk a kálium-jodidot, illetve -karbonátot, valamint az azepánt, és 100 °C-on tovább kevertettük azt. Egy nap elteltével a köztitermék (**G5**) elfogyott, ezután a szokásos feldolgozási és tisztítási eljárással, 70%-os hozammal állítottuk elő az indol-vázat tartalmazó **G1**-es vegyületet.

A klóretoxilezési reakciót, az aril-2-aminoetil-éterek „egy-üst” reakcióban történő előállítását, valamint a bazedoxifen alapváza (**G1**) és raloxifen (**F1**) alternatív szintézisútját 2018-ban, egy rangos nemzetközi folyóiratban közzétettük.⁵⁵

3.5 A reakció mechanizmusának vizsgálata

Mivel a palládiumkatalizált aril-alkil-éterszintézisek mechanizmusát a szakirodalomban széleskörűen tanulmányozták korábban, a trifluoretoxi- illetve klóretoxi-csoport beépítésével járó reakciók mechanizmusának felderítése során nagymértékben támaszkodtunk korábban közzétett kísérleti eredményekre. A három jelentősebb elemi lépés közül az oxidatív addíciós és a redukzív eliminációs lépés tekintetében az általunk tapasztalt kísérleti eredmények jól

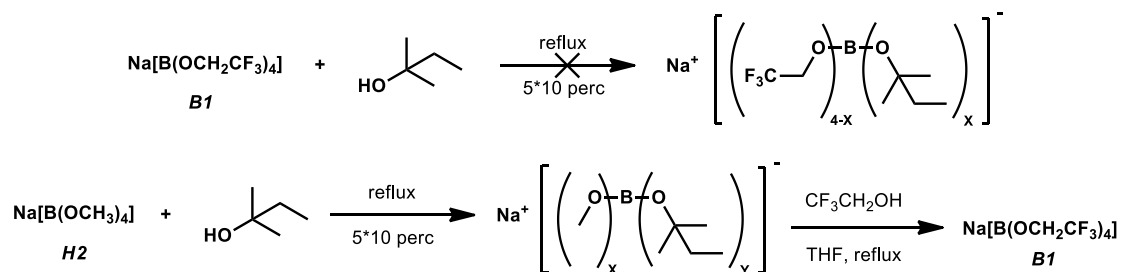
korreláltak a más szerzők által leírtakkal, amelyek közül a legfontosabbakat a 2.3-as és 2.3.1-es fejezetek foglalnak össze.

A legjelentősebb különbség az általunk kidolgozott eljárások, illetve az irodalomban található C-O kötés kialakításával járó keresztkapcsolási reakciók között az alkoxicsoport forrása volt. A korábbi palládiumkatalizált éterszintézisek általában alkoholok és erős bázis (elsősorban cézium-karbonát) felhasználásával működtek hatékonyan, míg a mi esetünkben az alkoxicsoport forrásai borát sók voltak. Ebből fakadóan a reakció mechanizmusának megismerésére irányuló kísérleti munkánkat is elsősorban a transzmetallálási lépés alapos feltérképezésére összpontosítottuk.

A keresztkapcsolási reakciókban alkoxilező reagensként alkalmazott borát sók szerkezeti tulajdonságai a kísérleti tapasztalataink szerint jelentős hatással voltak az átalakítás hatékonyságára. A trifluorettoxilezési reakció oldószerfüggésének vizsgálata során tapasztalt meglepő eredmények arra engedtek következtetni, hogy az eljárás körülményei közt, protikus oldószerekben kialakulhatnak vegyes borát sók, melyek a bóratomon trifluoretoksi-ligandumok mellett egyéb alkoxicsoportot is tartalmaznak. Ezek a bórvegyületek – a feltételezéseink szerint – a kevésbé elektronhiányos bór-centrumnak köszönhetően nagyobb aktivitással rendelkeznek, mint a négy trifluoretoksi-csoportot tartalmazó borát sók.

3.5.1 Vegyes borát-sók előállítása és karakterizálása

Ezt a hipotézist alátámasztandó, többféle vegyes borát só előállítását terveztük végrehajtani, melyek a trifluoretoksi-csoport mellett más alkoxicsoportot is tartalmaznak. Ehhez elsőként a nátrium-tetrakis-(2,2,2-trifluoretil)-borát, illetve a nátrium-tetrametil-borát szubsztitúcióját kíséreltük meg *tert*-amil-alkohollal, valamint ez utóbbi reakció termékét terveztük trifluoretanolal átalakítani (80. ábra).



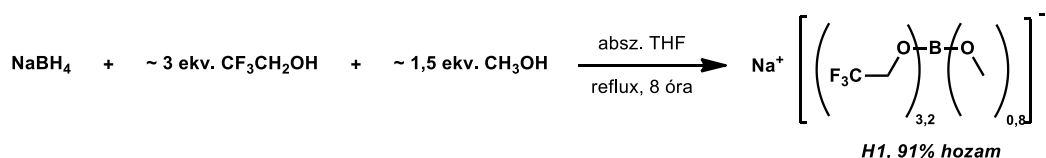
80. ábra: Kísérletek vegyes borát sók előállítására

A reakciókat egy korábban már hatékonynak bizonyult séma szerint végeztük: a kiindulási borát sót az alkohol feleslegében kevertettük, majd az oldószer lepárlása után újabb adag alkoholt adtunk a szilárd anyaghoz. Ezt az eljárást ötször megismételve korábban sikeresen állítottunk elő tetraetil-borát sókat, azonban a trifluoretoxi-csoportot tartalmazó borát só esetén (80. ábra, felső egyenlet) nem tapasztaltunk kézzel fogható változást. A kiindulási anyag és a termék ^1H és ^{13}C NMR spektruma csaknem teljesen megegyezett.

A második esetben, mikor tetrametil-borát só volt a kiindulási anyag, a *terc*-amil-alkohollal történő reakció után a termék tömege jóval kisebb volt a vártnál, a számított átlagos moláris tömege mindössze 120 g/mol volt, míg a kiindulási vegyületé 157,8 g/mol, ennek pedig elméletben növekednie kellett volna. A trifluoretanolal történő kevertetést követően a kapott termék tömege több mint háromszorosára nőtt, az NMR vizsgálatok alapján pedig szinte kizárólag trifluoretoxi-csoportot tartalmazott.

Ebből egyrészt arra a következtetésre jutottunk, hogy a trifluoretoxi-csoport és a bóratom között erősebb kölcsönhatás jön létre, mint a metoxi-, vagy *terc*-amiloxi-csoporttal. Másrészt a tetrametil-borát anion és *terc*-amil-alkohol reakciójából keletkező szilárd termék feltehetőleg bór-oxigén-bór kötésekkel tartalmazott, vagyis az alkoxicsoportok eliminációjával oligomerek keletkezése valószínűsíthető.

Mivel a *terc*-amiloxi-csoportot tartalmazó vegyes borátok szintézise nem vezetett eredményre, ezután nátrium-borohidrid, metanol és trifluoretanol felhasználásával készítettünk metoxi és trifluoretoxi-csoportot tartalmazó vegyes borátot (81. ábra).

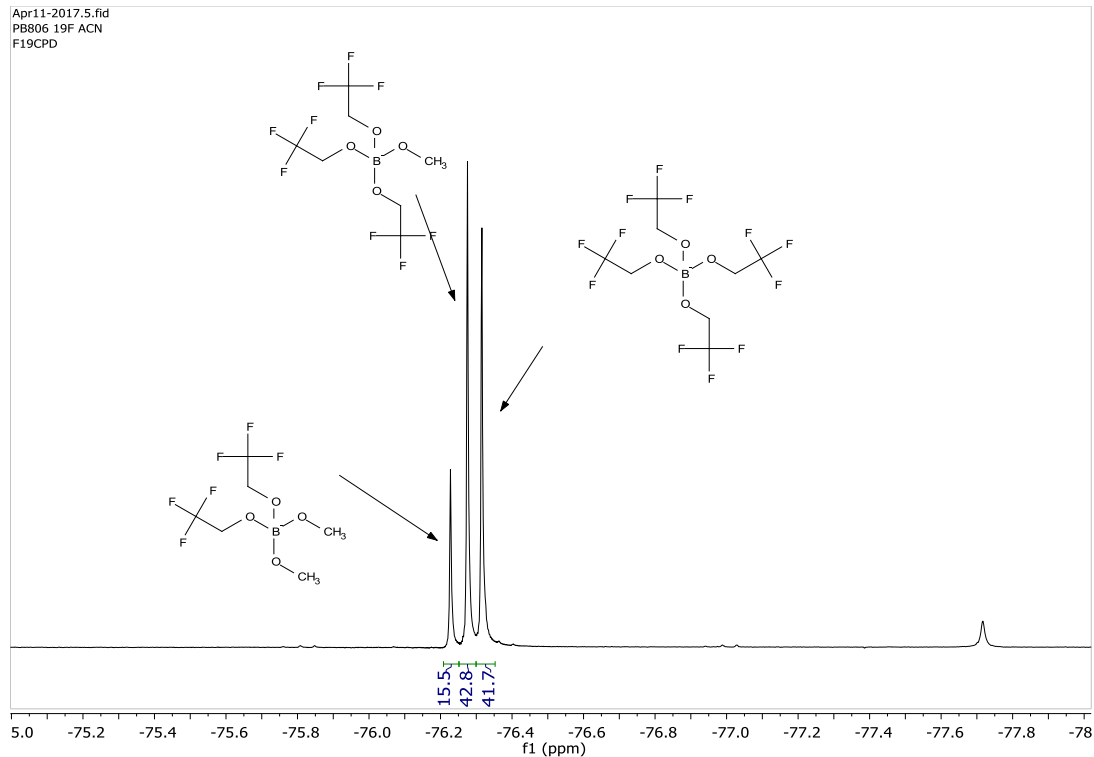
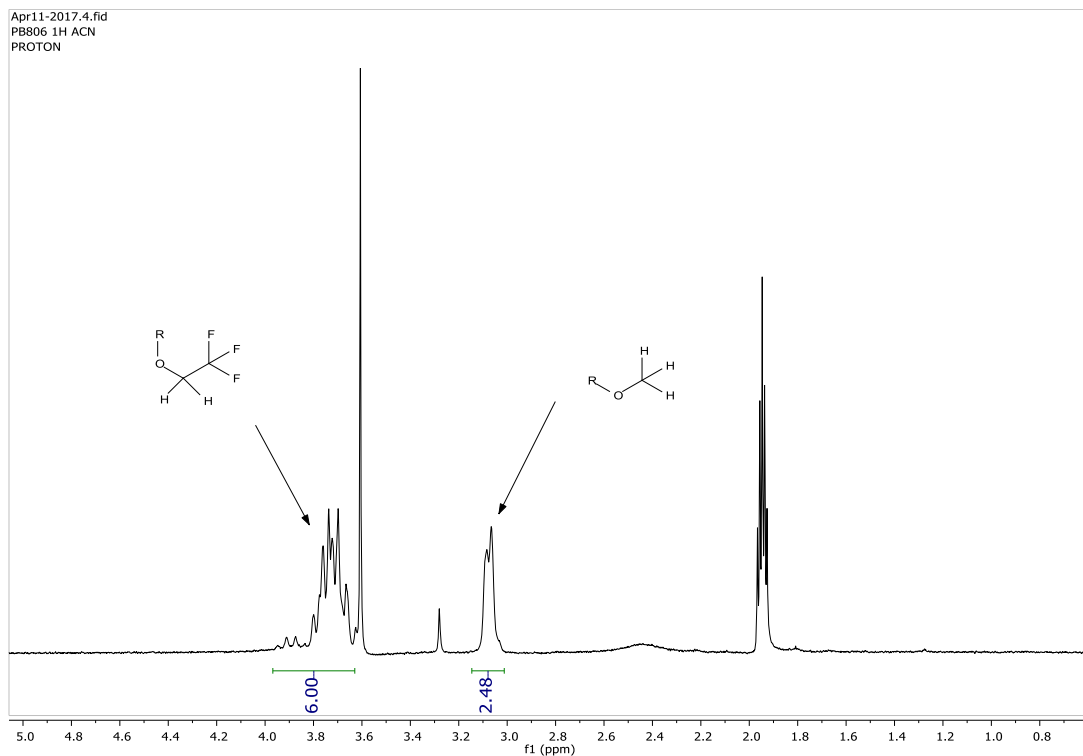


81. ábra: Metoxi- és trifluoretoxi-csoportot egyaránt tartalmazó borát só szintézise

Ebben az esetben a nátrium-borohidrid vízmentes tetrahidrofuranban szuszpendáltuk, 3 ekvivalens mennyiségű trifluoretanolt és másfél ekvivalens metanolt adtunk hozzá, majd forralni kezdtük az elegyet. A lombikhoz a visszafolyós hűtőt, ehhez pedig egy folyékony nitrogénes csapdán keresztül egy gázbürettát csatlakoztattunk, a fejlődő hidrogéngáz mérésének céljából.

Három óra elteltével a gáz fejlődése abbamaradt, ezalatt a keletkezett hidrogén térfogata nagyjából elérte az elméletileg számolt értéket. Az elegy bepárlása után kapott fehér

kristályos anyag (**H1**) NMR vizsgálat alapján nagyjából négyszer annyi trifluoretóxi-csoportot tartalmazott, mint metoxicsoportot (82. ábra).



82. ábra: A vegyes borát só (**H1**) ^1H és ^{19}F NMR spektruma CD_3CN oldószerben.

A deuterált acetonitrilben felvett ^1H és ^{19}F spektrumok tanulsága alapján több különböző speciesz található a termékben. A proton spektrumon megfigyelhető két különböző kémiai környezetű metoxicsoport jele 3,1 ppm körül, valamint több trifluoretoxi-csoport szuperpozíciójából eredő bonyolultabb jelsorozat 3,6 és 4 ppm közt.

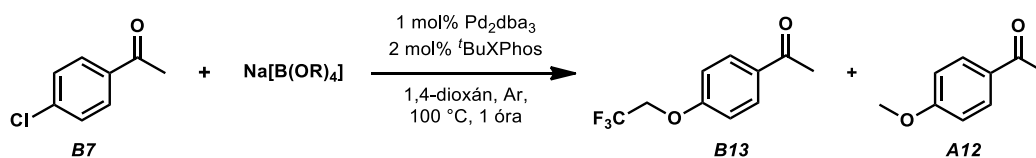
Az ^1H spektrum integráljaiból meghatározott metoxi/trifluoretoxi arány 0,8 : 3,2 volt (a teljes mennyiséget 4-re normálva). Ezzel az aránnyal jól korrelált a ^{19}F spektrumban látható eloszlásból számolt érték, ahol a 4 trifluoretoxi-csoportot tartalmazó, szimmetrikus borát anion jele mellett – feltehetően – a 3 és 2 trifluoretoxi-csoportot, illetve 1 és 2 metoxicsoportot tartalmazó vegyes borát anionok jelei láthatók. A fluorspektrum integráljainak arányából számolt metoxi/trifluoretoxi arány szintén 0,8 : 3,2 körül alakult.

Ezt a terméket szintén megkíséreltük szubsztituálni *terc*-amil-alkohollal, annak érdekében, hogy az keresztkapcsolási reakció körülményei közt – feltevésünk szerint – kialakuló vegyes boráthoz jussunk. Sajnálatos módon azonban ezúttal is a szilárd anyag tömegének csökkenését tapasztaltuk az eljárás során, az NMR vizsgálat pedig csupán pár százaléknyi *terc*-amiloxi-csoport jelenlétét mutatta ki így a későbbiekben a viszonylag jól meghatározott összetételű, **H1**-es vegyes borát só vizsgálatát folytattuk.

3.5.2 A vegyes és szimmetrikus borát sók reaktivitásának összevetése

Az előállított vegyes, metoxi- és trifluoretoxi-csoportot tartalmazó borát só reaktivitását *p*-klór-acetofenon keresztkapcsolási reakcióján vizsgáltuk, indifferens oldószert, 1,4-dioxánt alkalmazva. Hogy a vegyes borát só reaktivitását összevethessük a szimmetrikus borát sókéval, először kisebb mennyiségű (1,5 ekvivalens) vegyes, illetve szimmetrikus, trifluoretoxi-csoportot tartalmazó borát só reakcióját végeztük el. Ezt követően a vegyes borát só nagyobb feleslegét (4 ekvivalens) vetettük össze a külön bemért metoxi- (1 ekvivalens) és trifluoretoxi- (3 ekvivalens) csoportot tartalmazó borátokéval, így hasonló mennyiségben és arányban tartalmazták a reakcióelegyek a különböző alkoxicsoportokat (83. ábra).

A reakcióelegyekből 1 óra után vett mintákban található termékeloszlást GC-FID technika segítségével határoztuk meg. A kisebb feleslegben alkalmazott borát sók esetében egyértelműen látható a vegyes borát só (**H1**) nagyobb aktivitása: míg a szimmetrikus reagensnél (**B1**) 11%-os teljes konverziót tapasztaltunk, a vegyes sónál (**H1**) 58%-ot mértünk. Emellett figyelemreméltó a vegyes borát só esetében az is, hogy a trifluoretoxi-csoportok több mint háromszoros túlsúlya ellenére a metoxicsoport beépülése jóval nagyobb mértékben játszódtott le (39% vs. 19%).



Borát só	Teljes konverzió	B13	A12
1,5 ekv. $\text{Na}[\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_4]$ (B1)	11%	11%	-
1,5 ekv. $\text{Na}[\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_{3,2}(\text{OCH}_3)_{0,8}]$ (H1)	58%	19%	39%
3 ekv. $\text{Na}[\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_4]$ (B1) + 1 ekv. $\text{Na}[\text{B}(\text{OCH}_3)_4]$ (H2)	91%	16%	75%
4 ekv. $\text{Na}[\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_{3,2}(\text{OCH}_3)_{0,8}]$ (H1)	100%	24%	76%

83. ábra: Az oldószer hatása a 2-klóretoxi-csoport beépítésére

Amennyiben a keresztkapcsolási reakcióhoz tetrametil- (**H2**) és tetrakis(trifluoretil)-borát sót (**B1**) egyaránt bemértünk, utóbbi nagy feleslege ellenére is egyértelműen látható volt a metoxicsoportot tartalmazó bórvegyület nagyobb aktivitása. A külön beadagolt sókhoz képest a vegyes borát nagy feleslege hasonló eredményre vezetett, habár az aktivitása valamivel nagyobb volt, és a trifluoretoxi-csoport beépülése is nagyobb mértékben játszódtott le. Ugyanakkor a külön beadagolt borát sók esetében sem zárhatjuk, hogy a reakció körülményei közt létrejöhetnek vegyes borát anionok.

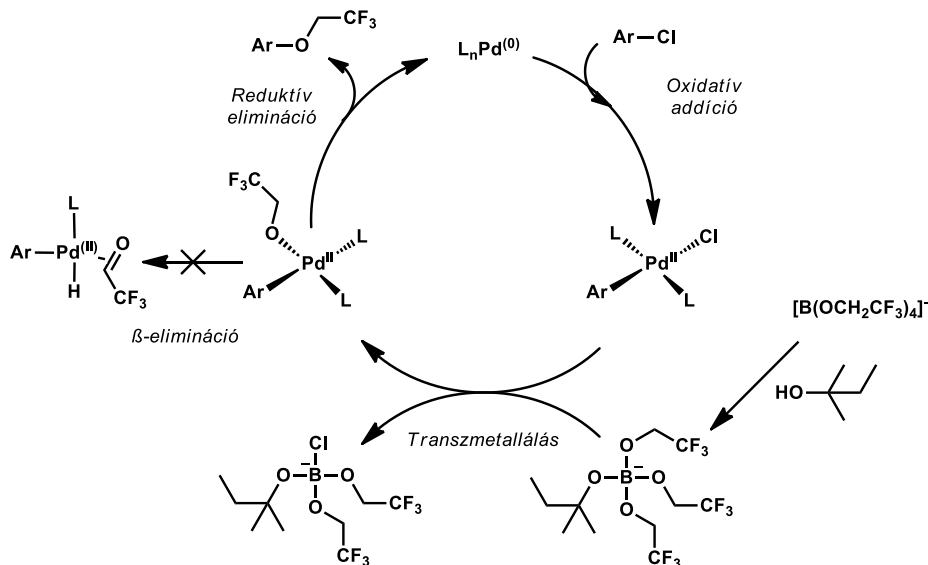
Az eredményekből egyértelműen leszűrhető, hogy a vegyes borát aktivitása jóval nagyobb volt, mint a szimmetrikus, trifluoretoxi-csoportot tartalmazó reagensé. Emellett látható, hogy kompetitív esetben a metoxicsoport beépülése a kedvezményezett a trifluoretoxilezéssel szemben, nem csupán a szimmetrikus borát sók esetében, hanem a mindkét alkoxicsoportot tartalmazó vegyes borátoknál is.

3.5.2 A reakció feltételezett mechanizmusa

A fentiekben leírt kísérleti tapasztalatok, valamint a szén-oxigén kötés kialakítására alkalmas keresztkapcsolási reakciók szakirodalomban leírt, széleskörű mechanizmus vizsgálata alapján a trifluoretoxilezési, illetve klóretoxilezési reakció mechanizmusáról igen jó közelítő képet alkothatunk.

A trifluoretoxilezési reakció általunk feltételezett mechanizmusának (84. ábra) első lépésében a $\text{Pd}(0)$ -centrum foszfán ligandummal kialakított komplexe, valamint a kiindulási aromás klórvegyület egy oxidatív addíciós lépésben vesz részt. Ezt a reakciólépést az általunk vizsgált faktorkok közül a foszfán ligandum szerkezeti tulajdonságai befolyásolják, az irodalmi

előzmények és kísérleti tapasztalatok alapján megállapítható, hogy a ^tBuXPhos palládiummal alkotott komplexe kellően elektrondús ahhoz, hogy a legtöbb aromás klórvegyülettel megvalósuljon az oxidatív addíció a reakció körülményei közt.



84. ábra: A keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

Az így kialakult Pd(II) komplexen lezajló transzmetallálási lépést feltehetően egy *in situ* kialakuló, nem szimmetrikus – ezáltal nagyobb reaktivitású – bórát só végzi el. Habár a *terc*-amiloxi és trifluoretoxi-csoportot sztöchiometrikus arányban tartalmazó vegyes borát só szintézisét nem sikerült megvalósítanunk, magasabb hőmérsékleten (100 °C), dinamikus egyensúlyban képződhet ilyen reaktív intermedier. Emellett a vegyes borátokkal végzett kísérletek, illetve a kapcsolási reakció oldószerfüggése egyaránt valószínűsítik a nem-szimmetrikus borát sók jelentős szerepét a katalitikus ciklus transzmetallálási lépésében.

Megfigyeléseink alapján az erősen elektronhiányos trifluoretoxi-csoport esetében egyáltalán nem, míg a szintén elektronhiányos klóretoxi-csoportnál csupán elhanyagolható mértékben tapasztaltuk dehalogénezett – redukált – melléktermék képződését. Ezen melléktermék kialakulásához egy β -hidrid-eliminációs lépésen keresztül vezetne az út, ami azonban – feltehetően az alkoxicsoprtok elektronhiányos jellegének köszönhetően – esetünkben gátolt folyamat.

Így az aromás ligandumot és trifluoretoxi-csoportot egyaránt tartalmazó palládiumkomplex redukatív eliminációja révén kaphatjuk meg a kívánt aril-trifluoretil-étert, valamint a kezdeti, Pd(0)-kompleket. Ez az elemi lépést elektrondús szubsztátumok esetén könnyedén végbemegy, míg az elektrondús aromás rendszerek éterszintézise jóval nehezebb. Az

inaktívabb szubsztrátumok redukzív eliminációját különleges, nagy térigényű foszfánligandumok (pl. ^tBuBrettPhos) alkalmazásával feltehetőleg gördülékenyebbé lehetne tenni, azonban a szakirodalomban ilyen célra alkalmazott foszfánokat nem vizsgáltuk, mivel a kereskedelmi forgalomban egyelőre kiemelkedően magas árral rendelkeznek.

4. Összefoglalás

Doktori munkám során a kutatócsoport tagjainak segítségével szén-oxigén kötés kialakítására alkalmas keresztkapcsolási reakciók kutatásával, alkalmazási területük bővítésével foglalkoztunk. Ehhez a korábban általunk kidolgozott, tetravalens borát sók felhasználására épülő, metoxicsoport bevitelét lehetővé tévő keresztkapcsolási reakció továbbfejlesztését, és széleskörű optimalizálását végeztük el.

A munka során számos új borát só szintézisét valósítottuk meg, melyek kapcsolási reakciókban történő alkalmazását vizsgáltuk, ezek közül a 2,2,2-trifluoretóxi- és 2-klóretóxi-csoport beépítését tanulmányozva részletesebben. Az optimális reakciókörülmények felderítése után 27 különböző aril- és heteroaril-trifluoretil-étert, valamint 14 aril-2-klóretil-étert állítottunk elő. A klóretóxi-csoport beépítését követően „egy-üst” reakcióban különböző *N*-nukleofilek beépítését is végrehajtottuk, és ilyen módon 10 különböző aril-2-aminoetil-étert állítottunk elő.

A kidolgozott palládiumkatalizált éterszintézisek jelentőségét bemutatandó megkíséreltük több gyógyszerhatóanyag, illetve közeli rokonvegyületeik szintézisét. Ezek közül a moxifloxacin trifluoretóxilezett származékánál sok erőfeszítésünk ellenére sem sikerült megvalósítani a kívánt keresztkapcsolási kulcslépést, a szildenafilil fluortartalmú analogonját azonban sikeresen állítottuk elő a kidolgozott kapcsolási reakciót alkalmazva. A klóretóxilezési reakció jelentőségét és hatékonyságát a raloxifen alternatív szintézisútján, valamint a bazedoxifen alapvázának előállításán keresztül mutattuk be.

A reakció oldószerfüggésének vizsgálata során tapasztalt különleges eredményekből kiindulva sikeresen előállítottunk egy vegyes borát sót, melynek segítségével a reakció mechanizmusának vizsgálatára is módunk nyílt.

A kutatási eredményeinket két rangos nemzetközi folyóiratban publikáltuk, melynek köszönhetően egy összefoglaló cikk közlésére is felkérést kaptunk a trifluoretóxi-csoport beépítésének témakörében.⁵⁶

5. Summary

During my PhD project, in cooperation with other members from the research group, we have developed new carbon-oxygen bond forming cross coupling reactions. To achieve this goal, a widespread extension and optimization of previous aryl-alkyl ether synthetic processes were carried out as well as the synthesis, characterization and application of new, tetravalent borate salts.

These reagents included the compounds containing 2,2,2-trifluoroethoxy- and 2-chloroethoxy groups, which were found to be effective in such transformations, that are important in the preparation of bioactive molecules, but also have a challenging synthetic background. Having found the optimized reaction conditions for the alkoxylation of aromatic chlorides, the preparation of 27, variously substituted aryl- and heteroaryl-trifluoroethyl ethers was carried out. The incorporation of the 2-chloroethoxy group was illustrated with 14 examples, and the *one pot* 2-aminoethoxylation, which is based on a subsequent nucleophilic substitution was also applied in the synthesis of 10 different aryl-2-aminoethyl ethers.

To demonstrate the importance and applicability of these transformations, we attempted to carry out total syntheses of several drug molecules, and their analogues. In the case of the fluorinated derivative of Moxifloxacin, lot of fruitless efforts were made, however the trifluoroethoxy analogue of Sildenafil was successfully prepared, utilizing the trifluoroethoxylation reaction. The utility of the chloroethoxylation reaction was demonstrated by the example of a Bazedoxifene derivative, and the alternative synthetic route of Raloxifene.

The unexpected and unusual results of the solvent optimization study led us to the synthesis of a well-defined mixed borate salt. With the assistance of this novel compound, the deeper understanding of the reaction mechanism became viable.

The results of our research were published in two prestigious peer-reviewed journal, and one short review article on the topic of the trifluoroethoxylation of aromatic compounds,

6. Kísérleti rész

5.1 Általános információk

Munkánk során, amennyiben külön nincs feltüntetve, kereskedelmi forgalomban kapható vegyszereket használtunk, további tisztítás nélkül.

A dolgozatban feltüntetett konverzió értékeket GC-FID vagy GC-MS analízis alapján állapítottuk meg, a kromatogramok termék-csúcsainak numerikus integrálásával, az alábbi (4'-klóracetofenon átalakítására vonatkozó) általános egyenlet alapján:

$$\text{konverzió} = \frac{n(p - 2,2,2 - \text{trifluoretoxi} - \text{acetofenon})}{n(p - 2,2,2 - \text{trifluoretoxi} - \text{acetofenon}) + n(p - \text{klór} - \text{acetofenon}) + n(\text{melléktermék})}$$

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz előre elkészített, 0,25 mm-es Kieselgel 60, F254 bevonattal ellátott, Merck DC VRK-lapokat használtunk. Eluensként hexán : etil-acetát, vagy diklór-metán: metanol különböző arányú elegyeit használtuk.

Az ^1H és ^{13}C NMR spektrumokat legtöbb esetben Bruker Avance 250MHz PFT spektrométeren vettük fel CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, valamint D_2O oldatban. A kémiai eltolódások ppm-ben, a csatolási állandók Hz-ben vannak megadva. A szinguletteket s-el, a dubletteket d-vel, a tripleteket t-vel, a heptetteket h-val, a multipletteket m-el jelöljük.

A GC-MS méréseket Agilent 6890N gázkromatográf (30m hosszú 0,25mm belső átmérőjű kolonna 0,25 μm HP-5MS bevonattal, He vivőgáz alkalmazása mellett) és Agilent 5973 tömegspektrométer (Ionforrás: EI+, 70eV, 230 °C; interface: 300 °C) kombinált készülék segítségével végeztük.

A GC-FID méréseket HP 5890 gázkromatográf (30m hosszú 0,25mm belső átmérőjű kolonna 0,25 μm HP-5MS bevonattal, H_2 vivőgáz alkalmazása mellett) segítségével végeztük.

5.2 Bórát sók előállítása

B1, nátrium-tetrakis(2,2,2-trifluoretil)-borát

Egy refluxhűtővel ellátott 500 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértünk NaBH_4 -et (9,541g, 0,25 mol) és 100 ml tetrahidrofuránt. Egy csepegtetőfeltéten keresztül 2,2,2-trifluoretanolt (112,5g, 1,125 mmol) adagoltunk be, amitől lassú gázfejlődés indult meg, majd 45 perc elteltével a reakcióelegyet 90 °C-ra fűtöttük. A gázfejlődést a hűtőre csatlakoztatott,

szilikonolajjal töltött gázmosóval ellenőriztük, és 5 óra elteltével megszűnt a gázfejlődés. Az oldószer feleslegét bepároltuk, majd 25 ml dietil-étert adtunk az elegyhez, és a kivált csapadékot szűrtük. A terméket további 2*25 ml dietil-éterrel mostuk, majd szárítva fehér kristályos anyagként izoláltuk a nátrium-tetrakis(2,2,2-trifluoetil)borátot ($\text{Na}[\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_4]$, 99,757 g, 0,232 mol, 93%). **op.:** 350 °C fölött, pontosan nem meghatározható ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 3.65$ (q, $J=10.1$, 8H). ^{13}C NMR (63 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 60.07$ (q, $J=32.4$). ^{19}F NMR (235 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = -74.31$.

B2, nátrium-tetrakis(2-klóretil)-borát

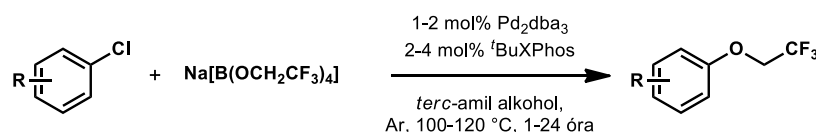
Egy refluxhűtővel ellátott 50 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértünk NaBH_4 -et (946 mg, 25,0 mmol) és 25 ml tetrahydrofuránt. Egy csepegtetőfeltéten keresztül 2-klóretanol (10 ml, 6 ekvivalens) adagoltunk be, amittől gázfejlődés indult meg, majd 30 percen keresztül forraltuk az elegyet. Ezt követően az oldószer feleslegét bepároltuk, majd 10 ml dietil-étert adtunk az elegyhez, és a kivált csapadékot szűrtük. A terméket további 20 ml dietil-éterrel mostuk, majd szárítva fehér kristályos anyagként izoláltuk a nátrium tetrakis(2-klóretil)borátot ($\text{Na}[\text{B}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_4]$, 7,58 g, 21,5 mmol, 86%) **op.:** 350 °C fölött, pontosan nem meghatározható ^1H NMR (250 MHz, D_2O) $\delta = 3.71$ (dd, $J=6.3$, 3.8, 8H), 3.55 (dd, $J=6.1$, 4.0, 8H). ^{13}C NMR (63 MHz, D_2O) $\delta = 62.3$, 46.5.

H1, vegyes borát só, $\text{Na}[\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_{3,2}(\text{OCH}_3)_{0,8}]$

Egy 100 ml-es háromnyakú gömblombikba, melyhez refluxhűtőn keresztül egy gázbürettát csatlakoztattunk, bemértünk NaBH_4 -et (117,7 mg, 3,111 mmol) és 10 ml vízmentes tetrahydrofuránt. Kevertetés közben, szobahőmérsékleten a szuszpenzióhoz adtunk metanol (194,3 mg, 1,95 ekvivalens) és 2,2,2-trifluoetanol (969,4 mg, 3,11 ekvivalens), amittől intenzív gázfejlődés indul meg. Öt perc elteltével az elegyet 75 °C-ra fűtöttük, és három órán át kevertettük, ami után a gázfejlődés abbamaradt. A képződött gáz mennyisége (~150 ml) nagyjából megfelel a számított mennyiségű hidrogénnek (152 ml). A reakcióelegy ekkor homogén, szintelen oldat volt, amelyet átmostunk egy gömblombikba, majd bepárolva, fehér kristályos anyagként izoláltuk a vegyes borát sót ($\text{Na}[\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_{3,2}(\text{OCH}_3)_{0,8}]$, 1,065 g, 2,837 mmol, 91%). **op.:** 350 °C fölött, pontosan nem meghatározható. Az előállított só összetételét ^1H és ^{19}F NMR vizsgálattal (CD_3CN oldószerben) határoztuk meg, a dolgozatban ismertetett módon.

5.3 Aromás- és heteroaromás klórvegyületek trifluorettoxilezése

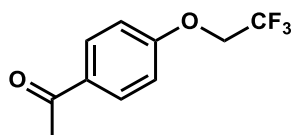
A trifluorettoxilezési reakciókat az alábbi általános séma szerint végeztük:



Egy 4 ml-es, szeptummal ellátott csavaros kupakos üvegedénybe bemértük a Pd₂dba₃ (0,005 mmol 4,6 mg, 1 mol%) palládiumforrást, ^tBuXPhos (0,001 mmol, 4,2 mg, 2 mol%) ligandumot, valamint amennyiben szilárd halmazállapotú volt, a kiindulási klórvegyületet (0,5 mmol). Az üvegcsé légterét argonnal átöblítettük, majd 100 µl *tert*-amil-alkoholt hozzáadva 5 percen keresztül szobahőn kevertettük az elegyet. Ezután hozzáadtuk a nátrium-tetrakis-(2,2,2-trifluoetil)-borátot (0,75 mmol, 322,4 mg, 1,5 ekv.) 900 µl *tert*-amil-alkohollal készült szuszpenzióját, valamint amennyiben folyadék halmazállapotú volt, a kiindulási klórvegyületet (0,5 mmol). Az üvegcsé légterét argonnal átöblítettük, majd 100 °C-os fűtőblokkba helyezve kevertettük 1-24 órán keresztül.

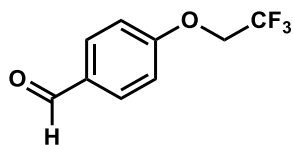
A reakció lejátszódtaival az elegyet szobahőmérsékletre hűtve, 10 ml vízzel hígítottuk, majd 3*15 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist 15 ml cc. NaCl oldattal mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, majd celitre pároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

B13, 1-(4-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil)etanon



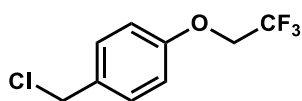
4'-klór-acetofenon (80.3 mg, 0.519 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**B13**, 1-(4-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil)etanon) törtfehér kristályos anyagként izoláltuk (106 mg, 0.486 mmol, 94 %). **op**: 71-72°C, (irodalmi: 70-72°C) **R_f** = 0.35 (hex/EtOAc 4/1), **¹H NMR** (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 7.89 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.34 (q, J=8.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 197.0, 161.2, 132.2, 131.1, 123.4 (q, J=277.9), 114.8, 65.9 (q, J=36.2), 26.8. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.87. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 218(20), 204(10), 203(100), 175(7), 111(23), 92(29), 77(12), 64(19).

B26, 4-(2,2,2-trifluoretoxi)benzaldehyd



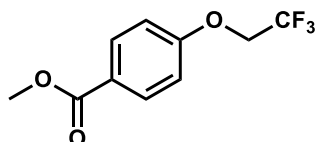
4-klór-benzaldehyd (70.3 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**B26**, 4-(2,2,2-trifluoretoxi)benzaldehyd) fehér kristályos anyagként izoláltuk (72.9 mg, 0.357 mmol, 71%). **op**: 28-29 °C, (irodalmi: 30-31°C) **R_f** = 0.35 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 9.85 (s, 1H), 7.81 (d, J =8.7, 2H), 6.99 (d, J =8.7, 2H), 4.37 (q, J =7.9, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 191.0, 162.2, 132.4, 131.7, 123.3 (q, J =277.8), 115.4, 65.9 (q, J =36.2). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.8. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 204(63), 203(100), 175(7), 157(4), 127(6), 111(23), 92(23), 83(12), 77(20), 65(17).

B27, 1-(klórmetil)-4-(2,2,2-trifluoretoxi)benzol



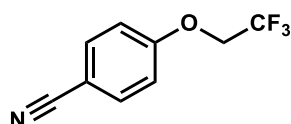
1-klór-4-(klórmetil)benzol (85.0 mg, 0.528 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**B27**, 1-(klórmetil)-4-(2,2,2-trifluoretoxi)benzol) színtelen olajként izoláltuk (76.0 mg, 0.338 mmol, 68%). **R_f** = 0.46 (hex/EtOAc 9/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.27 (d, J =8.5, 2H), 7.19 (d, J =8.5, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (q, J =8.7, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 135.4, 134.5, 129.5, 129.2, 124.35 (q, J =279.2), 73.7, 67.64 (q, J =34.3). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.9. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 226 (6), 225 (3), 224 (18), 189 (67), 175 (2), 127 (32), 125 (100). **IR**: 660, 680, 807, 830, 966, 1016, 1092, 1126, 1159, 1206, 1277, 1409, 1443, 1493, 2930 cm⁻¹. **HRMS** C₉H₈ClF₃O [M]⁺ összegképletre számolva 224.02103 mért tömeg: 224.02045.

B28, Metil 4-(2,2,2-trifluoretoxi)benzoát



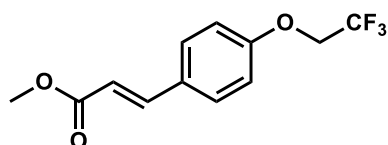
Metil 4-klór-benzoát (86.1 mg, 0.505 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 4 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-20/1 gradiens elúció) után a terméket (**B28**, metil 4-(2,2,2-trifluoretoxi)benzoát) fehér kristályos anyagként izoláltuk (94.6 mg, 0.404 mmol, 80%). **op**: 55 °C, (irodalmi: 54-55°C) **R_f** = 0.54 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (d, *J*=8.9, 2H), 6.89 (d, *J*=8.9, 2H), 4.33 (q, *J*=8.0, 2H), 3.82 (s, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 166.8, 161.1, 132.1, 124.8, 123.4 (q, *J*=277.1), 114.7, 65.9 (q, *J*=36.1), 52.4. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.9. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 234(23), 204(10), 203(100), 175(5), 127(4), 111(16), 92(19), 83(7), 64(12).

B29, 4-(2,2,2-trifluoretoxi)benzonitril



4-klór-benzonitril (68.7 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-20/1 gradiens elúció) után a terméket (**B29**, 4-(2,2,2-trifluoretoxi)benzonitril) halványsárga kristályos anyagként izoláltuk (95.1 mg, 0.473 mmol, 95%). **op**: 54-55 °C, (irodalmi: 60-61°C) **R_f** = 0.54 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 (d, *J*=8.9, 2H), 6.95 (d, *J*=8.9, 2H), 4.34 (q, *J*=7.9, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 160.6, 134.6, 123.2 (q, *J*=277.9), 118.9, 115.9, 106.5, 65.9 (q, *J*=36.3). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.8. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 202(12), 201(100), 182(6), 133(9), 132(91), 118(10), 104(28), 102(98), 91(7), 90(52), 77(6), 75(27), 64(27), 63(28).

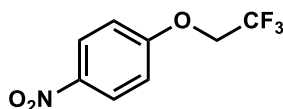
B30, Metil 3-(4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil)akrilát



Metil 3-(4-klórfenil)akrilát (99.0 mg, 0.503 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**B30**, metil 3-(4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil)akrilát) fehér kristályos anyagként izoláltuk (110.5 mg, 0.425 mmol, 84%) **op**: 94-97 °C, (irodalmi: 96-98 °C) **R_f** = 0.49 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 (d, *J*=16.0, 1H),

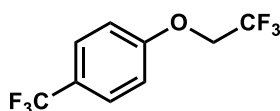
7.43 (d, $J=8.7$, 2H), 6.88 (d, $J=8.8$, 2H), 6.27 (d, $J=16.0$, 1H), 4.31 (q, $J=8.0$, 2H), 3.73 (s, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 167.9, 159.2, 144.2, 130.2, 129.3, 123.5 (q, $J=278.1$, 277.5), 116.9, 115.5, 66.0 (q, $J=35.8$), 52.1. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3) δ = -73.9. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 261(8), 260(61), 230(12), 229(100), 202(10), 201(33), 200(7), 133(6), 118(23), 102(10), 90(20), 89(26), 80(15), 77(7), 66(7), 63(13), 51(15).

B31, 1-nitro-4-(2,2,2-trifluoretoxi)benzol



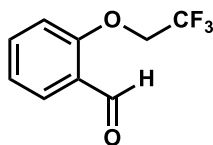
1-klór-4-nitrobenzol (78.8 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO_2 , hexán/etil-acetát 50/1-20/1 gradiens elúció) után a terméket (**B31**, 1-nitro-4-(2,2,2-trifluoretoxi)benzol) sárga kristályos anyagként izoláltuk (106.1 mg, 0.480 mmol, 96%) op : 73-74 °C, (irodalmi: 75.5-76.5 °C) R_f = 0.46 (hex/EtOAc 4/1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ = 8.17 (d, $J=9.3$, 2H), 6.97 (d, $J=9.3$, 2H), 4.39 (q, $J=7.8$, 2H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 162.1, 143.2, 126.4, 123.2 (q, $J=277.9$), 115.2, 66.1 (q, $J=36.4$). ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3) δ = -73.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 221(71), 191(96), 111(79), 92(72), 83(100), 64(79), 63(92).

B32, 1-(2,2,2-trifluoretoxi)-4-(trifluormetil)benzol



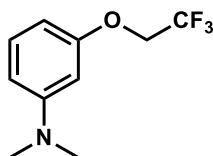
1-klór-4-(trifluormetil)benzol (90.7 mg, 0.502 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO_2 , hexán/etil-acetát 100/1 eluens) után a terméket (**B32**, 1-(2,2,2-trifluoretoxi)-4-(trifluormetil)benzol) halványsárga olajként izoláltuk (104.5 mg, 0.428 mmol, 85%). R_f = 0.39 (hex/EtOAc 19/1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ = 7.52 (d, $J=8.6$, 2H), 6.94 (d, $J=8.5$, 2H), 4.32 (q, $J=8.0$, 2H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 160.0, 127.59 (q, $J=3.8$), 125.19 (q, $J=32.9$), 124.45 (d, $J=271.3$), 123.42 (q, $J=277.9$), 115.2, 66.03 (q, $J=36.1$). ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3) δ = -61.88 (s, 3F), -73.94 (s, 3F). MS (EI, 70 eV): m/z (%): 244(47), 225(31), 205(5), 176(5), 175(59), 147(9), 145(100), 133(24), 127(13), 125(12), 114(17), 113(24), 95(10).

B33, 2-(2,2,2-trifluoretoxi)benzaldehyd



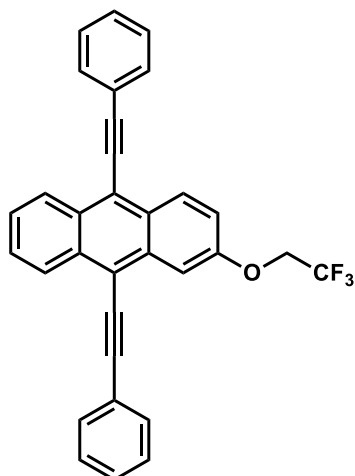
2-klór-benzaldehyd (70.3 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**B33**, 2-(2,2,2-trifluoretoxi)benzaldehyd) fehér kristályos anyagként izoláltuk (76.4 mg, 0.374 mmol, 75%). **op**: 43-45 °C, **R_f** = 0.37 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 10.42 (d, J =0.8, 1H), 7.82 (dd, J =7.7, 1.8, 1H), 7.52 (ddd, J =8.4, 7.4, 1.9, 1H), 7.09 (ddd, J =7.5, 0.9, 1H), 6.89 (d, J =8.4, 1H), 4.42 (q, J =7.9, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 189.2, 159.7, 136.3, 129.2, 126.0, 123.40 (q, J =278.3), 123.2, 113.2, 66.57 (q, J =36.2). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.8. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 205(9), 204(100), 203(43), 187(15), 155(6), 136(14), 135(33), 127(14), 121(24), 120(36), 111(17), 105(37), 104(40), 92(51), 83(18), 77(74), 76(76), 65(49), 63(39), 51(45), 50(33). **IR**: 665, 685, 754, 863, 973, 1064, 1109, 1157, 1234, 1273, 1288, 1457, 1485, 1601, 1690 cm⁻¹. **HRMS** C₉H₈F₃O₂ [M+H]⁺ összegképletre számolva 205.0476 mért tömeg: 205.0475.

B34, N,N-dimetil-3-(2,2,2-trifluoretoxi)anilin



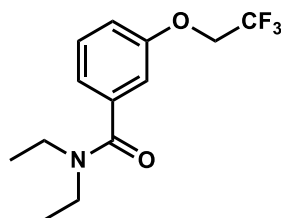
N,N-dimetil-3-klór-anilin (78.4 mg, 0.501 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-25/1 gradiens elúció) után a terméket (**B34**, *N,N*-dimetil-3-(2,2,2-trifluoretoxi)anilin) színtelen olajként izoláltuk (25.4 mg, 0.116 mmol, 23%). **R_f** = 0.44 (hex/EtOAc 9/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.09 (dd, J =8.2, 1H), 6.38 (dd, J =8.3, 2.4, 1H), 6.26 (dd, J =2.4, 1H), 6.20 (dd, J =8.2, 2.4, 1H), 4.26 (q, J =8.3, 2H), 2.87 (s, 6H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 159.0, 152.3, 130.3, 123.86 (q, J =278.2), 107.7, 102.2, 100.6, 66.20 (q, J =35.6), 41.0. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -74.1. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 220(11), 219(95), 218(100), 200(4), 176(3), 138(11), 136(8), 134(20), 120(10), 118(24), 111(14), 92(15), 77(22), 63(15).

B35, 9,10-bisz(feniletinil)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)antracén



9,10-bisz(feniletinil)-2-klór-antracén (206.5 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-20/1 gradiens elúció) után a terméket (**B35**, 9,10-bisz(feniletinil)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)antracén) élénk narancssárga kristályos anyagként izoláltuk (195.4 mg, 0.410 mmol, 82%). **op**: 185-186 °C, **R_f** = 0.53 (hex/EtOAc 9/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.60 – 8.13 (m, 3H), 7.71 – 7.57 (m, 5H), 7.57 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 6H), 7.22 – 7.08 (m, 1H), 4.43 (q, J =8.1, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 158.1, 156.3, 143.7, 133.1, 132.8, 132.1, 132.0, 131.4, 130.0, 129.1, 129.1, 129.0, 129.0, 127.6, 127.5, 127.2, 126.6, 123.8, 123.7, 123.66 (q, J =267.7), 120.8, 119.1, 117.0, 105.1, 102.7, 86.8, 86.6, 65.5 (q, J =36.2). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.41. **IR**: 689, 753, 977, 1165, 1204, 1238, 1288, 1452, 1493, 2871, 2888, 2910, 2943, 2973, 2990. cm⁻¹. **HRMS** C₃₂H₁₉F₃O [M]⁺ összegképletre számolva 476.1388 mért tömeg: 476.1388.

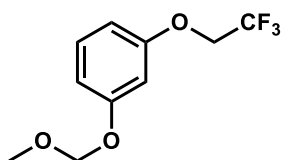
B36, N,N-dietil-3-(2,2,2-trifluoretoxi)benzamid



N,N-diethyl-3-klór-benzamid (107.4 mg, 0.507 mmol) kiindulási anyag, 2 mol% Pd₂dba₃ (0,010 mmol 9,2 mg) és 4 mol% ^{*t*}BuXPhos (0,020 mmol, 8,5 mg) felhasználásával, 120 °C-os reakcióhőmérsékleten végezve. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g

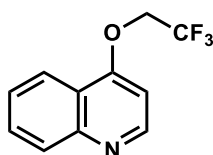
SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**B36**, *N,N*-diethyl-3-(2,2,2-trifluoretoxi)benzamid) fehér kristályos anyagként izoláltuk (114.8 mg, 0.417 mmol, 82%). **op**: 26-27 °C, **R_f** = 0.21 (hex/EtOAc 7/3). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.27 (dd, *J*=7.8, 1H), 6.97 (ddd, *J*=7.6, 1.2, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 4.30 (q, *J*=8.1, 2H), 3.32 (d, *J*=55.9, 4H), 1.11 (s, 6H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 170.5, 157.5, 139.0, 130.0, 123.3 (q, *J*=277.8), 120.4, 116.1, 113.0, 66.0 (q, *J*=35.8), 41.5 (d, *J*=242.2), 13.6. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -74.0. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 76(6), 275(13), 274(20), 204(11), 203(100), 192(5), 175(12), 164(4), 111(9), 92(14), 83(9), 77(6), 64(10). IR: 686, 926, 977, 994, 1014, 1083, 1150, 1215, 1258, 1275, 1288, 1458, 1493, 1596, 1605, cm⁻¹. **HRMS** C₁₃H₁₇NO₂F₃ [M+H]⁺ összegképletre számolva 276.1206 mért tömeg: 276.12061.

B37, 1-(metoximetoxi)-3-(2,2,2-trifluoretoxi)benzol



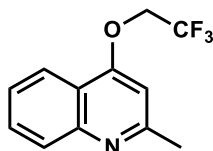
1-klór-3-(metoximetoxi)benzol (85.9 mg, 0.498 mmol) kiindulási anyag, 2 mol% Pd₂dba₃ (0,010 mmol 9,2 mg) és 4 mol% ^tBuXPhos (0,020 mmol, 8,5 mg) felhasználásával, 120 °C-os reakcióhőmérsékleten végezve. Reakcióidő: 4 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-25/1 gradiens elúció) után a terméket (**B37**, 1-(metoximetoxi)-3-(2,2,2-trifluoretoxi)benzol) színtelen olajként izoláltuk (72.3 mg, 0.306 mmol, 62%). **R_f** = 0.43 (hex/EtOAc 9/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (dd, *J*=8.2, 1H), 6.66 (ddd, *J*=8.3, 2.3, 0.8, 1H), 6.58 (dd, *J*=2.4, 1H), 6.50 (ddd, *J*=8.2, 2.5, 0.8, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.25 (q, *J*=8.1, 2H), 3.40 (s, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 158.9, 158.8, 130.6, 123.7 (q, *J*=277.9), 110.7, 108.3, 104.1, 94.8, 66.2 (q, *J*=35.7) 56.4. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -74.01. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 237(47), 236(100), 206(26), 205(16), 192(4), 177(5), 175(21), 163(20), 127(6), 111(25), 95(14), 92(39), 83(27), 80(22), 77(17), 64(43), 63(40), 52(32). IR: 686, 926, 977, 994, 1014, 1083, 1150, 1215, 1258, 1275, 1288, 1458, 1493, 1596, 1605 cm⁻¹. **HRMS** C₁₀H₁₁F₃O₃ [M]⁺ összegképletre számolva 236.06489 mért tömeg: 236.06520.

B38, 4-(2,2,2-trifluoretoxi)kinolin



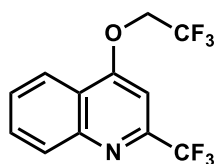
4-klór-kinolin (73.4 mg, 0.449 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 10/1-2/3 gradiens elúció) után a terméket (**B38**, 4-(2,2,2-trifluoretoxi)kinolin) törtfehér kristályos anyagként izoláltuk (86.0 mg, 0.379 mmol, 84%). **op**: 82-83 °C, (irodalmi: 38-46 °C) **R_f** = 0.36 (hex/EtOAc 2/3). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.71 (d, *J*=5.2, 1H), 8.15 (d, *J*=8.3, 1H), 8.01 (d, *J*=8.5, 1H), 7.68 (dd, *J*=7.7, 1H), 7.49 (dd, *J*=7.6, 1H), 6.64 (d, *J*=5.2, 1H), 4.50 (q, *J*=7.8, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 160.3, 151.1, 149.4, 130.9, 129.1, 126.9, 123.34 (q, *J*=277.4), 122.0, 121.1, 100.9, 77.9, 65.82 (q, *J*=36.6). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.51. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 228(7), 227(96), 207(18), 163(21), 158(19), 147(29), 129(21), 128(44), 116(100), 101(26), 89(27), 75(21), 73(52).

B39, 2-metil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)kinolin



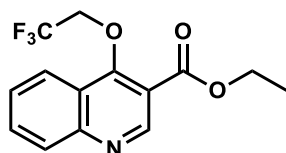
4-klór-2-metil-kinolin (89.4 mg, 0.503 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 20/1-2/1 gradiens elúció) után a terméket (**B39**, 2-metil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)kinolin) halványsárga kristályos anyagként izoláltuk (84.2 mg, 0.349 mmol, 69%). **op**: 104-105 °C **R_f** = 0.08 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.08 (d, *J*=8.2, 1H), 7.92 (d, *J*=8.4, 1H), 7.63 (ddd, *J*=8.5, 6.9, 1.5, 1H), 7.41 (ddd, *J*=8.2, 6.9, 1.2, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.48 (q, *J*=7.9, 2H), 2.64 (s, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 160.1, 159.8, 148.7, 130.6, 128.0, 125.7, 123.11 (q, *J*=277.8), 121.6, 119.3, 101.3, 65.5 (q, *J*=36.5), 25.8. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.56. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 242 (13), 241 (100), 222 (4), 172 (3), 130 (80).

B40, 4-(2,2,2-trifluoretoxi)-2-(trifluormetil)kinolin



4-klór-2-(trifluormetil)kinolin (116.0 mg, 0.501 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-20/1 gradiens elúció) után a terméket (**B40**, 4-(2,2,2-trifluoretoxi)-2-(trifluormetil)kinolin) fehér kristályos anyagként izoláltuk (120.9 mg, 0.410 mmol, 82%). **op**: 127-129 °C, **R_f** = 0.44 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.20 (d, J =8.3, 1H), 8.11 (d, J =8.6, 1H), 7.77 (ddd, J =8.5, 6.9, 1.5, 1H), 7.61 (ddd, J =8.3, 6.9, 1.2, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.59 (q, J =7.7, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 161.6, 149.1 (q, J =34.8), 148.7, 131.9, 130.1, 128.7, 123.1 (q, J =278.2), 122.0, 121.6 (q, J =275.8), 121.5, 97.1, 66.2 (q, J =36.8). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -67.80, -73.46. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 296(14), 295(100), 276(13), 226(13), 206(7), 196(8), 184(63), 176(6), 164(9), 146(9), 134(27), 128(21), 115(10), 101(17), 88(7), 76(6), 75(14), 63(8). **IR**: 779, 930, 974, 1097, 1122, 1138, 1165, 1176, 1237, 1254, 1275, 1288, 1390, 1575 cm⁻¹. **HRMS** C₁₂H₈F₆NO [M+H]⁺ összegképletre számolva 296.0505 mért tömeg: 296.05038.

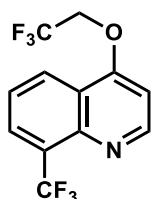
B41, Etil 4-(2,2,2-trifluoretoxi)kinolin-3-karboxilát



Etil 4-klór-kinolin-3-karboxilát (117.8 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 25/1-4/1 gradiens elúció) után a terméket (**B41**, etil 4-(2,2,2-trifluoretoxi)kinolin-3-karboxilát) halványsárga kristályos anyagként izoláltuk (75.5 mg, 0.252 mmol, 50%). **op**: 241-243 °C, **R_f** = 0.28 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 9.24 (s, 1H), 8.25 (dd, J =8.5, 1.4, 1H), 8.07 (d, J =8.2, 1H), 7.78 (ddd, J =8.4, 6.9, 1.5, 1H), 7.58 (ddd, J =8.2, 6.9, 1.2, 1H), 4.60 (q, J =8.3, 2H), 4.42 (q, J =7.1, 2H), 1.39 (t, J =7.1, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 164.2, 163.4, 152.0, 151.0, 132.6, 129.3, 127.9, 123.3 (q, J =279.1), 123.3, 122.9, 113.2, 71.9 (q, J =36.0, 35.5), 62.1, 14.3. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -74.31. **MS** (EI, 70 eV): m/z

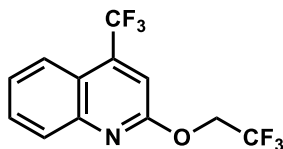
(%): 300(7), 299(60), 254(100), 233(46), 185(20), 184(22), 172(15), 171(35), 156(15), 143(17), 134(19), 128(26), 115(28), 101(28), 88(12), 75(13), 62(8). **IR**: 764, 938, 1020, 1094, 1139, 1195, 1215, 1288, 1381, 1476, 1530, 1555, 1612, 1622, 1696 cm^{-1} . **HRMS** $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ összegképletre számolva 300.0848 mért tömeg: 300.0849.

B42, 4-(2,2,2-trifluoretoxi)-8-(trifluormetil)kinolin



4-klór-8-(trifluormetil)kinolin (115.8 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 4 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO_2 , hexán/etil-acetát 10/1-4/1 gradiens elúció) után a terméket (**B42**, 4-(2,2,2-trifluoretoxi)-8-(trifluormetil)kinolin) fehér kristályos anyagként izoláltuk (107.6 mg, 0.365 mmol, 73%). **op**: 91-93 $^{\circ}\text{C}$, **R_f** = 0.33 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl_3) δ = 8.87 (d, J =5.2, 1H), 8.37 (dd, 8.3, 0.8, 1H), 8.04 (dd, J =7.3, 0.8, 1H), 7.54 (ddd, J =8.4, 7.4, 0.8, 1H), 6.76 (d, J =5.2, 1H), 4.54 (q, J =7.8, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl_3) δ = 159.9, 152.0, 145.8, 129.0 (q, J =5.6), 127.5 (q, J =29.7), 126.4, 125.2, 124.1 (q, J =273.3), 123.0 (q, J =274.7), 121.6, 101.6, 65.7 (q, J =36.7). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl_3) δ = -60.28, -74.49. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 296(13), 295(100), 276(9), 256(7), 226(8), 206(8), 196(11), 184(63), 176(14), 169(12), 164(8), 144(6), 137(8), 134(13), 75(5), 69(3). **IR**: 768, 816, 885, 1036, 1053, 1089, 1135, 1148, 1165, 1234, 1258, 1292, 1309, 1585, 1601 cm^{-1} . **HRMS** $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_6\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ összegképletre számolva 296.0505 mért tömeg: 296.0509.

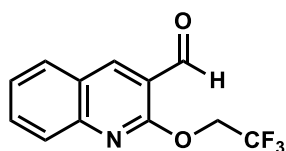
B43, 2-(2,2,2-trifluoretoxi)-4-(trifluormetil)kinolin



2-klór-4-(trifluormetil)kinolin (115.8 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO_2 , hexán/etil-acetát 100/1-20/1 gradiens elúció) után a terméket (**B43**, 2-(2,2,2-trifluoretoxi)-4-(trifluormetil)kinolin) fehér kristályos anyagként izoláltuk (107.7 mg, 0.365 mmol, 73%). **op**: 129-130 $^{\circ}\text{C}$, **R_f** = 0.45

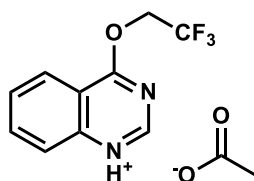
(hex/EtOAc 9/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.19 (dd, J =8.4, 1.1, 1H), 8.10 (ddd, J =8.5, 0.9, 1H), 7.76 (ddd, J =8.5, 6.9, 1.5, 1H), 7.60 (ddd, J =8.2, 6.9, 1.2, 1H), 4.58 (q, J =7.7, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 161.6, 149.1 (q, J =34.8), 148.7, 131.9, 130.1, 128.7, 123.1 (q, J =277.6), 122.0, 121.6 (q, J =275.6), 121.5, 97.1, 66.1 (q, J =36.9). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -67.80, -73.47. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 296(13), 295(100), 276(10), 226(12), 206(6), 196(7), 184(62), 176(6), 164(8), 146(9), 134(25), 128(19), 115(9), 101(16), 89(6), 75(11), 63(7). IR: 733, 742, 928, 975, 1098, 1122, 1145, 1169, 1178, 1193, 1253, 1288, 1389, 2929, 2968 cm⁻¹. **HRMS** C₁₂H₈F₆NO [M+H]⁺ összegképletre számolva 296.0505 mért tömeg: 296.0508.

B44, 2-(2,2,2-trifluoretoxi)kinolin-3-karbaldehid



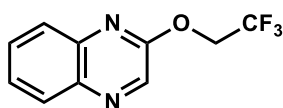
2-klór-kinolin-3-karbaldehid (95.8 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-25/2 gradiens elúció) után a terméket (**B44**, 2-(2,2,2-trifluoretoxi)kinolin-3-karbaldehid) fehér kristályos anyagként izoláltuk (98.8 mg, 0.387 mmol, 77%). **op**: 120-121 °C, **R_f** = 0.54 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 10.41 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 2H), 7.70 (ddd, J =8.5, 6.8, 1.4, 1H), 7.42 (ddd, J =8.1, 6.8, 1.4, 1H), 4.97 (q, J =8.4, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 188.2, 158.8, 148.2, 140.6, 133.2, 130.0, 127.5, 126.1, 125.1, 123.7 (q, J =277.2), 119.6, 62.6 (q, J =36.3). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.52. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 256(6), 255(43), 236(), 159(12), 158(100), 129(63), 127(36), 115(11), 101(15), 89(13), 75(10), 63(8). **IR**: 1115, 1154, 1169, 1251, 1283, 1603, 1618, 1696, 2891, 2912, 2929, 2942, 2958, 2975, 2990 cm⁻¹. **HRMS** C₁₂H₉F₃NO₂ [M+H]⁺ összegképletre számolva 256.0585 mért tömeg: 256.0585.

B45, 4-(2,2,2-trifluoretoxi)kinazolin-1-ium acetát



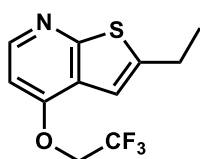
4-klór-kinazolin-1-ium acetát (82.8 mg, 0.369 mmol) kiindulási anyag, 2.7 mol% Pd₂dba₃ (0,010 mmol 9,2 mg) és 5.4 mol% ^tBuXPhos (0,020 mmol, 8,5 mg) felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 20/1-5/1 gradiens elúció) után a terméket (**B45**, 4-(2,2,2-trifluoretoxi)kinazolin-1-ium acetát) fehér kristályos anyagként izoláltuk (79.5 mg, 0.276 mmol, 75%). **op**: 67-69 °C, **R_f** = 0.69 (hex/EtOAc 7/3). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.76 (s, 1H), 8.15 (ddd, *J*=8.2, 1.5, 0.7, 1H), 7.95 (ddd, *J*=8.5, 1.0, 1H), 7.84 (ddd, *J*=8.5, 6.9, 1.5, 1H), 7.57 (ddd, *J*=8.2, 6.9, 1.3, 1H), 4.94 (q, *J*=8.4, 2H), 2.09 (s, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 207.1, 165.3, 153.5, 150.9, 134.6, 128.0, 127.7, 123.4 (q, *J*=277.4), 123.5, 115.9, 62.9 (q, *J*=37.8, 37.2), 31.0. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.56. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 229(6), 228(44), 209(6), 160(10), 159(100), 130(29), 129(24), 103(82), 102(28), 90(17), 76(15), 63(9), 51(8). **IR**: 773, 954, 1103, 1120, 1150, 1161, 1194, 1258, 1271, 1284, 1396, 1429, 1496, 1571, 1580 cm⁻¹. **HRMS** C₁₀H₈F₃N₂O [M+H]⁺ összegképletre számolva 229.0508 mért tömeg: 229.0509.

B46, 2-(2,2,2-trifluoretoxi)kinoxalin



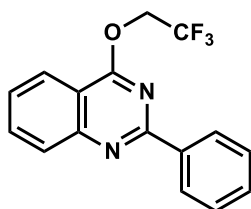
2-klór-kinoxalin (82.3 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-4/1 gradiens elúció) után a terméket (**B46**, 2-(2,2,2-trifluoretoxi)kinoxalin) fehér kristályos anyagként izoláltuk (90.6 mg, 0.397 mmol, 79%). **op**: 74-76 °C (irodalmi: 72-73 °C), **R_f** = 0.59 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.51 (s, 1H), 7.98 (dd, *J*=8.1, 1.6, 1H), 7.77 (dd, *J*=8.4, 1.4, 1H), 7.63 (ddd, *J*=8.3, 6.9, 1.7, 1H), 7.55 (ddd, *J*=8.4, 7.0, 1.6, 1H), 4.84 (q, *J*=8.4, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 155.3, 139.7, 139.6, 138.7, 130.8, 129.3, 127.7, 127.4, 123.5 (q, *J*=277.2), 62.5 (q, *J*=36.4). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.57. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 229(6), 228(50), 209(8), 160(11), 159(100), 145(10), 130(20), 129(24), 103(20), 90(55), 76(8), 63(11).

B47, 2-etil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)tieno[2,3-b]piridin



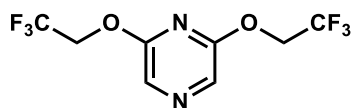
2-etil-4-klór-tieno[2,3-*b*]piridin (89.8 mg, 0.454 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-4/1 gradiens elúció) után a terméket (**B47**, 2-etil-4-(2,2,2-trifluoretoksi)tieno[2,3-*b*]piridin) fehér kristályos anyagként izoláltuk (30.7 mg, 0.118 mmol, 26%). **op**: 83-86 °C, **R_f** = 0.20 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.31 (d, *J*=5.4, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.59 (d, *J*=5.5, 1H), 4.46 (q, *J*=7.9, 2H), 2.87 (q, *J*=7.5, 2H), 1.32 (t, *J*=7.5, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 162.7, 157.7, 148.1, 146.9, 124.5, 123.1 (q, *J*=277.7), 113.6, 101.5, 65.4 (q, *J*=36.6), 24.6, 15.3. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.56. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 262(9), 261(58), 247(12), 246(100), 178(7), 163(25), 148(7), 135(14), 77(5), 69(6). **IR**: 720, 822, 857, 967, 1059, 1077, 1109, 1159, 1171, 1234, 1266, 1292, 1322, 1529, 1566, cm⁻¹. **HRMS** C₁₁H₁₁F₃NOS [M+H]⁺ összegképletre számolva 262.0513 mért tömeg: 262.0512.

B48, 2-fenil-4-(2,2,2-trifluoretoksi)kinazolin



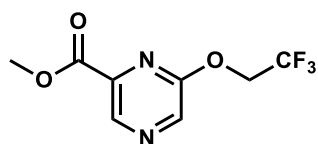
2-fenil-4-klór-kinazolin (120.3 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**B48**, 2-fenil-4-(2,2,2-trifluoretoksi)kinazolin) fehér kristályos anyagként izoláltuk (70.8 mg, 0.233 mmol, 47%). **op**: 117-118 °C, **R_f** = 0.64 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.53 – 8.33 (m, 2H), 8.11 (dd, *J*=8.2, 1.5, 1H), 7.95 (ddd, *J*=8.5, 0.9, 1H), 7.78 (ddd, *J*=8.5, 7.0, 1.5, 1H), 7.59 – 7.35 (m, 4H), 5.02 (q, *J*=8.4, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 165.2, 159.5, 152.3, 137.5, 134.3, 131.0, 128.7, 128.6, 128.2, 127.2, 123.6 (d, *J*=275.8), 123.4, 114.6, 62.8 (q, *J*=36.4). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.34. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 305(15), 304(74), 285(5), 236(16), 235(100), 206(34), 205(49), 152(7), 117(4), 103(36), 90(13), 77(30), 63(8). **IR**: 675, 692, 707, 764, 938, 960, 1120, 1156, 1163, 1186, 1266, 1353, 1420, 1562, 1577 cm⁻¹. **HRMS** C₁₆H₁₂F₃N₂O [M+H]⁺ összegképletre számolva 305.0902 mért tömeg: 305.0899.

B49, 2,6-bisz(2,2,2-trifluoretoxi)pirazin



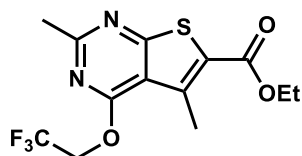
2,6-diklór-pirazin (74.2 mg, 0.498 mmol) kiindulási anyag, 3 ekvivalens Na[B(OCH₂CF₃)₄] (637.4 mg, 1.5 mmol), 2 mol% Pd₂dba₃ (0,010 mmol 9,2 mg) és 5.4 mol% ^tBuXPhos (0,020 mmol, 8,5 mg) felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**B49**, 2,6-bisz(2,2,2-trifluoretoxi)pirazin) színtelen olajként izoláltuk (117.3 mg, 0.425 mmol, 85%). *R_f* = 0.49 (hex/EtOAc 4/1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.05 (s, 2H), 4.72 (q, *J*=8.2, 4H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 156.3, 127.2, 123.4 (q, *J*=277.7), 62.8 (q, *J*=36.7). ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.62. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 277(9), 276(100), 257(27), 207(83), 187(33), 177(54), 165(19), 138(6), 110(18), 83(69), 66(62). IR: 699, 766, 854, 962, 1059, 1083, 1156, 1165, 1253, 1269, 1284, 1340, 1350, 1428, 1540 cm⁻¹. HRMS C₈H₇F₆N₂O₂ [M+H]⁺ összegképletre számolva 277.0412 mért tömeg: 277.0414.

B50, Metil 6-(2,2,2-trifluoretoxi)pirazin-2-karboxilát



Metil 6-klórpirazin-2-karboxilát (86.9 mg, 0.503 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**B50**, metil 6-(2,2,2-trifluoretoxi)pirazin-2-karboxilát) színtelen olajként izoláltuk (95.1 mg, 0.403 mmol, 80%). *R_f* = 0.40 (hex/EtOAc 4/1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.88 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 4.80 (q, *J*=8.3, 2H), 3.93 (s, 3H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 164.3, 157.9, 139.9, 139.7, 139.4, 123.5 (q, *J*=277.1), 63.0 (q, *J*=36.6), 53.3. ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.74. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 236(21), 206(7), 179(7), 178(100), 177(52), 167(16), 157(3), 135(8), 106(5), 94(7), 83(13), 66(76). IR: 773, 954, 1103, 1120, 1150, 1161, 1195, 1258, 1271, 1284, 1396, 1430, 1497, 1571, 1581. cm⁻¹. HRMS C₈H₈F₃N₂O₃ [M+H]⁺ összegképletre számolva 237.0487 mért tömeg: 237.0484.

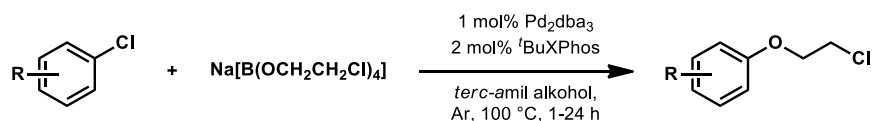
B51, Etil 2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)tieno[2,3-d]pirimidin-6-karboxilát



Etil 2,5-dimetil-4-klór-tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-karboxilát (135.4 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-25/2 gradiens elúció) után a terméket (**B51**, etil 2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-karboxilát) fehér kristályos anyagként izoláltuk (104.0 mg, 0.311 mmol, 62%). R_f = 0.56 (hex/EtOAc 4/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) δ = 4.82 (q, J =8.3, 2H), 4.27 (q, J =7.1, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.28 (t, J =7.1, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) δ = 169.8, 165.4, 163.8, 163.0, 139.8, 125.0, 123.60 (q, J =277.8), 117.6, 62.8 (q, J =36.6), 61.9, 26.0, 15.7, 14.7. $^{19}\text{F NMR}$ (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.61. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 335(15), 334(100), 305(55), 289(54), 265(10), 262(10), 237(43), 223(14), 207(25), 205(12), 164(9), 149(6), 137(26), 124(48), 109(33), 94(16), 83(10), 69(7), 58(13). **IR**: 1070, 1171, 1243, 1279, 2833, 2856, 2871, 2891, 2910, 2929, 2942, 2951, 2958, 2973, 2992 cm⁻¹. **HRMS** C₁₃H₁₄F₃N₂O₃S [M+H]⁺ összegképletre számolva 335.0677 mért tömeg: 335.0677.

5.4 Klóretoxi és 2-aminoetoxi-csoport beépítése

A klóretoxilezési reakció általános leírása:

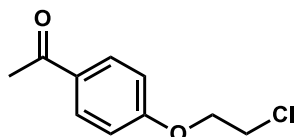


Egy 4 ml-es, szeptummal ellátott csavaros kupakos üvegedénybe bemértük a Pd₂dba₃ (0,005 mmol 4,6 mg, 1 mol%) palládiumforrást, ^tBuXPhos (0,001 mmol, 4,2 mg, 2 mol%) ligandumot, valamint amennyiben szilárd halmazállapotú volt, a kiindulási klórvegyületet (0,5 mmol). Az üvegcse légterét argonnal átöblítettük, majd 100 μ l *terc*-amil-alkoholt hozzáadva 5 percen keresztül szobahőn kevertettük az elegyet. Ezután hozzáadtuk a nátrium-tetrakis-(2-klóretil)-borátot (Na[B(OCH₂CH₂Cl)₄], 0,75 mmol, 263,9 mg, 1,5 equiv.) 900 μ l *terc*-amil-alkohollal készült szuszpenzióját, valamint amennyiben folyadék halmazállapotú volt, a

kiindulási klórvegyületet (0,5 mmol). Az üvegcsé légterét argonnal átöblítettük, majd 100 °C-os fűtőblokkba helyezve kevertettük 1-24 órán keresztül.

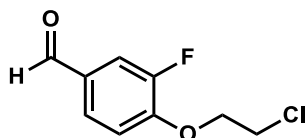
A reakció lejártszódtaival az elegyet szobahőmérsékletre hűtve, 10 ml vízzel hígítottuk, majd 3*15 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist 15 ml cc. NaCl oldattal mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, majd celitre pároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

C2, 1-(4-(2-klóretoxi)fenil)etanon



4'-klór-acetofenon (77.2 mg, 0.499 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-5/1 gradiens elúció) után a terméket (**C2**, 1-(4-(2-klóretoxi)fenil)etanon) fehér kristályos anyagként izoláltuk (94.3 mg, 0.475 mmol, 95 %). **op**: 53-54 °C, **R_f** = 0.47 (hex/EtOAc 7/3), **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.87 (d, J =8.9, 2H), 6.87 (d, J =8.9, 2H), 4.22 (t, J =5.8, 2H), 3.76 (t, J =5.8, 2H), 2.48 (s, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 197.1, 162.4, 131.3, 131.0, 114.6, 68.4, 42.0, 26.7. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 200(9), 198(27), 185(33), 183(100), 121(68), 93(16), 77(7), 63(17). **IR**: 833, 956, 1033, 1171, 1247, 1271, 1357, 1508, 1577, 1599, 1672 cm⁻¹.

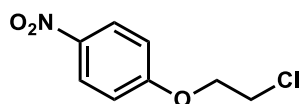
C12, 3-fluor-4-(2-klóretoxi)benzaldehyd



3-fluor-4-klór-benzaldehyd (76.9 mg, 0.485 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C12**, 3-fluor-4-(2-klóretoxi)benzaldehyd) fehér kristályos anyagként izoláltuk (97.1 mg, 0.479 mmol, 99%). **op**: 43-45 °C, **R_f** = 0.13 (hex/EtOAc 9/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 9.87 (d, J =2.1, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 2H), 7.09 (dd, J =8.6, 7.7, 1H), 4.39 (t, J =5.9, 2H), 3.88 (t, J =5.9, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 190.1 (d, J =2.1), 153.1 (d, J =250.5), 151.9 (d, J =11.1), 131.2 (d, J =5.1), 128.2 (d, J =3.3), 116.6 (d, J =18.7), 114.8 (d, J =1.6), 69.7, 41.6. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -131.92. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 204(13), 202(41), 140(42), 139(100), 111(16), 83(29),

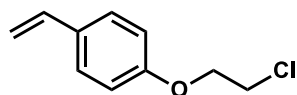
63(66). **IR**: 746, 781, 813, 1027, 1109, 1118, 1221, 1258, 1277, 1441, 1512, 1585, 1609, 1687 cm^{-1} . **HRMS** $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClFO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ összegképletre számolva 203.0275 mért tömeg: 203.0271.

C13, 1-(2-klóretoxi)-4-nitrobenzol



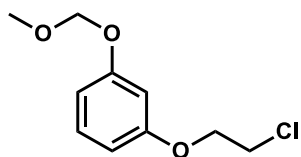
1-klór-4-nitrobenzol (79.2 mg, 0.503 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO_2 , hexán/etil-acetát 50/1-15/1 gradiens elúció) után a terméket (**C13**, 1-(2-klóretoxi)-4-nitrobenzol) zöld kristályos anyagként izoláltuk (81.0 mg, 0.402 mmol, 80%). **op**: 55-56 $^{\circ}\text{C}$, (irodalmi: 48 $^{\circ}\text{C}$) **R_f** = 0.35 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl_3) δ = 8.13 (td, J =10.5, 9.3, 2H), 6.91 (td, J =10.5, 9.3, 2H), 4.26 (t, J =5.7, 2H), 3.79 (t, J =5.7, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl_3) δ = 163.5, 142.3, 126.3, 115.0, 68.9, 41.8. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 202 (8), 200 (29), 152 (6), 139 (7), 109 (35), 76 (17), 63 (100). **IR**: 751, 844, 1029, 1109, 1174, 1260, 1299, 1331, 1495, 1512, 1558, 1592, 1653, 1685, 1700 cm^{-1} .

C14, 1-(2-klóretoxi)-4-vinilbenzol



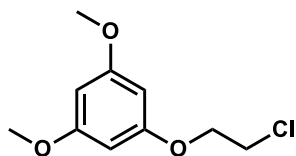
1-klór-4-vinilbenzol (70.5 mg, 0.509 mmol) kiindulási anyag felhasználásával, módosított beadagolással. A szubsztrátum 0.5 ml *tert*-amil-alkohollal készített oldata az előkészített reakcióelegyhez adagolva egy fecskendőpumpa segítségével, egyenletesen, 30 perc leforgása alatt. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (25 g SiO_2 , hexán/etil-acetát 100/1-20/1 gradiens elúció) után a terméket (**C14**, 1-(2-klóretoxi)-4-vinilbenzol) fehér kristályos anyagként izoláltuk (71.6 mg, 0.392 mmol, 77%). **Mp**: 41.5-42.5 $^{\circ}\text{C}$, **R_f** = 0.81 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl_3) δ = 7.27 (td, J =9.6, 8.7, 2H), 6.80 (td, J =9.6, 8.7, 2H), 6.59 (dd, J =17.6, 10.9, 1H), 5.54 (dd, J =17.6, 1.0, 1H), 5.07 (dd, J =10.9, 1.0, 1H), 4.16 (t, J =5.9, 2H), 3.73 (t, J =5.9, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl_3) δ = 158.3, 136.4, 131.6, 127.8, 115.1, 112.4, 68.5, 42.2. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 184(15), 182(45), 120(100), 91(42), 77(11), 65(25), 63(21). **IR**: 837, 1245, 1605, 2841, 2850, 2861, 2906, 2919, 2994 cm^{-1} .

C15, 1-(2-klóretoxi)-3-(metoximetoxi)benzol



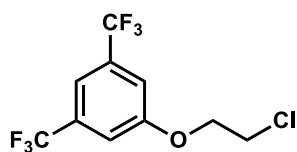
1-klór-3-(metoximetoxi)benzol (83.4 mg, 0.483 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 18 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C15**, 1-(2-klóretoxi)-3-(metoximetoxi)benzol) halványsárga olajként izoláltuk (69.9 mg, 0.323 mmol, 67%). $R_f = 0.37$ (hex/EtOAc 9/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.34 - 7.07$ (m, 1H), 6.79 – 6.38 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.22 (t, $J=5.9$, 2H), 3.81 (t, $J=5.9$, 2H), 3.48 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) $\delta = 159.7$, 158.9, 130.4, 109.6, 108.4, 103.8, 94.8, 68.4, 56.4, 42.2. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 218(33), 216(100), 186(10), 155(15), 124(61), 92(23), 81(17), 63(77). **IR**: 688, 768, 992, 1010, 1044, 1077, 1145, 1173, 1264, 1284, 1491, 1592, 1603 cm⁻¹. **HRMS** C₁₀H₁₄ClO₃ [M+H]⁺ összegképletre számolva 217.0631 mért tömeg: 217.0625.

C16, 3,5-dimetoxi-1-(2-klóretoxi)benzol



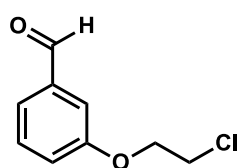
3,5-dimetoxi-1-klórbenzol (85.6 mg, 0.496 mmol) kiindulási anyag felhasználásával, 120 °C-os hőmérsékleten végezve. Reakcióidő: 4 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C16**, 3,5-dimetoxi-1-(2-klóretoxi)benzol) halványsárga olajként izoláltuk (72.7 mg, 0.336 mmol, 68%). $R_f = 0.44$ (hex/EtOAc 9/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.14 - 6.08$ (m, 3H), 4.19 (t, $J=5.8$, 2H), 3.81 (t, $J=5.9$, 2H), 3.77 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) $\delta = 162.0$, 160.4, 94.0, 68.4, 55.7, 42.2. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 218(13), 216(41), 181(7), 154(98), 126(100), 111(35), 96(19), 79(14), 69(29). **IR**: 820, 1066, 1152, 1195, 1206, 1428, 1447, 1454, 1461, 1478, 1601 cm⁻¹. **HRMS** C₁₀H₁₄ClO₃ [M+H]⁺ összegképletre számolva 217.0631 mért tömeg: 217.0626.

C17, 1-(2-klóretoxi)-3,5-bisz(trifluormetil)benzol



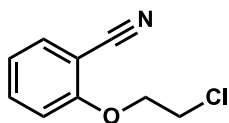
1-klór-3,5-bisz(trifluormetil)benzol (124.0 mg, 0.499 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-20/1 gradiens elúció) után a terméket (**C17**, 1-(2-klóretoxi)-3,5-bisz(trifluormetil)benzol) színtelen olajként izoláltuk (72.7 mg, 0.336 mmol, 68%). R_f = 0.44 (hex/EtOAc 9/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.41 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.23 (t, J =5.6, 2H), 3.77 (t, J =5.6, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) δ = 159.2, 133.4 (q, J =33.5), 123.4 (q, J =272.7), 115.49 – 115.36 (m), 115.36 – 115.18 (m), 69.0, 41.7. $^{19}\text{F NMR}$ (235 MHz, CDCl₃) δ = -63.2. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 294(5), 292(15), 275(5), 273(14), 230(20), 213(12), 163(16), 132(19), 65(28), 63(100).

C18, 3-(2-klóretoxi)benzaldehyd



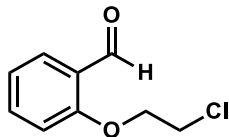
3-klór-benzaldehyd (70.0 mg, 0.498 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 4 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (25 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-30/1 gradiens elúció) után a terméket (**C18**, 3-(2-klóretoxi)benzaldehyd) halványsárga olajként izoláltuk (53.1 mg, 0.288 mmol, 58%). R_f = 0.34 (hex/EtOAc 5/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) δ = 9.90 (s, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.22 (m, 1H), 7.13 (dt, J =6.9, 2.5, 1H), 4.22 (t, J =5.7, 2H), 3.77 (t, J =5.7, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) δ = 192.3, 159.2, 138.2, 130.6, 124.6, 122.4, 113.2, 68.6, 42.1. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 186(23), 184(71), 135(16), 122(66), 121(97), 77(25), 65(67), 63(100). **IR**: 682, 744, 757, 789, 1040, 1150, 1171, 1264, 1288, 1303, 1322, 1448, 1486, 1585, 1599, 1694 cm⁻¹. **HRMS** C₉H₉ClO₂Na [M+Na]⁺ összegképletre számolva 207.0189 mért tömeg: 207.0182.

C19, 2-(2-klóretoxi)benzonitril



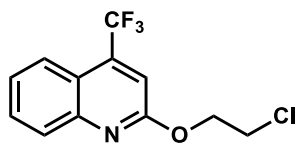
2-klór-benzonitril (70.9 mg, 0.515 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 100/1-20/1 gradiens elúció) után a terméket (**C19**, 2-(2-klóretoxi)benzonitril) törtfehér kristályos anyagként izoláltuk (84.9 mg, 0.467 mmol, 91%). **op**: 59-61 °C, **R_f** = 0.35 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.04 (td, *J*=7.6, 0.9, 1H), 6.97 (d, *J*=8.5, 1H), 4.34 (t, *J*=6.0, 2H), 3.86 (t, *J*=6.0, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 160.1, 134.8, 134.3, 122.0, 116.5, 112.9, 102.8, 69.2, 41.5. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 183(7), 181(23), 120(9), 119(100), 91(40), 63(28). **IR**: 756, 1029, 1044, 1113, 1167, 1258, 1290, 1450, 1493, 1581, 1599, 2228 cm⁻¹. **HRMS** C₉H₈ClNONa [M+Na]⁺ összegképletre számolva 204.0192 mért tömeg: 204.0184.

C20, 2-(2-klóretoxi)benzaldehyd



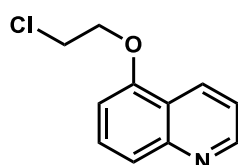
2-klór-benzaldehyd (62.9 mg, 0.447 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-25/1 gradiens elúció) után a terméket (**C20**, 2-(2-klóretoxi)benzaldehyd) halványsárga kristályos anyagként izoláltuk (65.0 mg, 0.352 mmol, 79%). **op**: 25-27 °C, **R_f** = 0.38 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 10.53 (s, 1H), 7.85 (dd, *J*=7.7, 1.9, 1H), 7.55 (ddd, *J*=8.9, 7.3, 1.9, 1H), 7.07 (t, *J*=7.5, 1H), 6.97 (d, *J*=8.4, 1H), 4.36 (t, *J*=5.6, 2H), 3.88 (t, *J*=5.6, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 189.9, 160.9, 136.3, 128.9, 125.6, 121.9, 113.1, 68.9, 42.1. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 186(1), 184(4), 148(20), 121(100), 104(16), 93(14), 77(17), 65(38), 63(34). **IR**: 757, 1033, 1163, 1191, 1242, 1288, 1303, 1454, 1486, 1601, 1681, 1687, 1711, 1728, 1737 cm⁻¹.

C21, 2-(2-klóretoxi)-4-(trifluormetil)kinolin



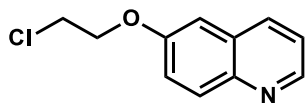
2-klór-4-(trifluormetil)kinolin (116.5 mg, 0.503 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 4 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C21**, 2-(2-klóretoxi)-4-(trifluormetil)kinolin) fehér kristályos anyagként izoláltuk (121.6 mg, 0.441 mmol, 88%). **op**: 121-123 °C, **R_f** = 0.53 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.29 (dd, J =8.4, 1.5, 1H), 8.16 (d, J =8.5, 1H), 7.81 (ddd, J =8.5, 6.8, 1.6, 1H), 7.64 (ddd, J =8.1, 6.8, 1.2, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.53 (t, J =5.5, 2H), 4.01 (t, J =5.5, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 162.7, 149.28 (q, J =34.3), 148.6, 131.5, 130.0, 128.1, 122.3, 121.9, 121.84 (q, J =275.5), 97.04 (q, J =2.2), 69.0, 41.6. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -67.8. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 277(20), 275(59), 256(8), 226(25), 213(98), 184(18), 165(11), 144(51), 134(21), 116(15), 101(18), 89(20), 75(17), 65(30), 63(100). **IR**: 720, 757, 777, 789, 846, 928, 990, 1096, 1118, 1135, 1169, 1193, 1240, 1255, 1284, 1368, 1411, 1594 cm⁻¹. **HRMS** C₁₂H₁₀ClNOF₃ [M+H]⁺ összegképletre számolva 276.0403 mért tömeg: 276.0407.

C22, 5-(2-klóretoxi)kinolin



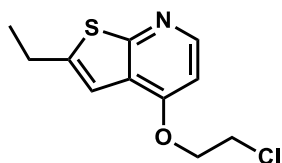
5-klórkinolin (82.0 mg, 0.501 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C22**, 5-(2-klóretoxi)kinolin) sárga olajként izoláltuk (68.7 mg, 0.331 mmol, 66%). **R_f** = 0.13 (hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.78 (dd, J =4.3, 1.7, 1H), 8.05 (dd, J = 9.0, 1.6, 2H), 7.50 – 7.31 (m, 2H), 7.07 (d, J =2.8, 1H), 4.34 (t, J =5.9, 2H), 3.88 (t, J =5.9, 2H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 156.7, 148.4, 144.6, 135.5, 131.3, 129.6, 122.8, 121.9, 106.8, 68.6, 42.1. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 209(11), 207(36), 167(11), 145(100), 128(9), 116(37), 89(28), 63(23). **IR**: 671, 727, 762, 826, 1003, 1025, 1050, 1230 cm⁻¹.

C23, 6-(2-klóretoxi)kinolin



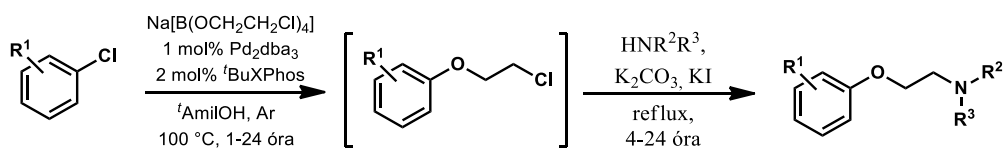
6-klórkinolin (81.7 mg, 0.499 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, hexán/etil-acetát 50/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C23**, 6-(2-klóretoxi)kinolin) barna olajként izoláltuk (55.9 mg, 0.269 mmol, 54%). R_f = 0.11 (hex/EtOAc 4/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8.68 (dd; 1H); 8.20 (d; J = 8.3 Hz; 1H); 7.89 (d; J = 9.1 Hz; 1H); 7.51-7.32 (m; 3H); 4.34 (t; 2H); 3.97 (t; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, DMSO): δ (ppm): 156.2; 148.3; 143.9; 135.5; 130.6; 129.3; 122.4; 122.1; 107.2; 68.6; 43.3. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 209(11), 207(36), 167(11), 145(100), 128(9), 116(37), 89(28), 63(23). **IR**: 671, 727, 762, 826, 1003, 1025, 1050, 1230 cm⁻¹.

C24, 2-etil-4-(2-klóretoxi)tieno[2,3-*b*]piridin



2-etil-4-klór-tieno[2,3-*b*]piridin (98.8 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 24 óra. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (25 g SiO₂, hexán/etil-acetát 4/1-1/1 gradiens elúció) után a terméket (**C24**, 2-etil-4-(2-klóretoxi)tieno[2,3-*b*]piridin) sárga olajként izoláltuk (76.9 mg, 0.318 mmol, 64%). R_f = 0.17 (hex/EtOAc 4/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.35 (d, J =5.6, 1H), 7.10 (t, J =1.2, 1H), 6.67 (d, J =5.6, 1H), 4.42 (t, J =5.8, 2H), 3.91 (t, J =5.8, 2H), 2.94 (qd, J =7.5, 1.2, 2H), 1.39 (t, J =7.5, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) δ = 162.4, 159.2, 147.5, 147.1, 124.9, 114.1, 101.9, 68.4, 41.7, 24.8, 15.6. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 243(23), 241(65), 228(31), 226(85), 178(33), 164(100), 150(12), 135(15), 77(10), 65(14), 63(28). **IR**: 673, 809, 831, 1040, 1079, 1132, 1249, 1288, 1322, 1337, 1452, 1476, 1529, 1564, 1585 cm⁻¹. **HRMS** C₁₁H₁₃NOSCl [M+H]⁺ összegképletre számolva 242.0406 mért tömeg: 242.0405.

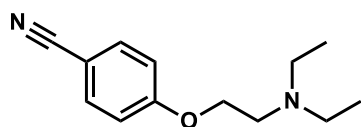
Az „egy-üst” 2-aminoetoxilezési reakció általános leírása:



Egy 4 ml-es, szeptummal ellátott csavaros kupakos üvegedénybe bemértük a Pd_2dba_3 (0,005 mmol 4,6 mg, 1 mol%) palládiumforrást, $t\text{BuXPhos}$ (0,001 mmol, 4,2 mg, 2 mol%) ligandumot, valamint amennyiben szilárd halmazállapotú volt, a kiindulási klórvegyületet (0,5 mmol). Az üvegcsé légterét argonnal átöblítettük, majd 100 μl *terc*-amil-alkoholt hozzáadva 5 percen keresztül szobahőn kevertettük az elegyet. Ezután hozzáadtuk a nátrium-tetrakis-(2-klóretil)-borátot ($\text{Na}[\text{B}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_4]$, 0,75 mmol, 263,9 mg, 1,5 equiv.) 900 μl *terc*-amil-alkohollal készült szuszpenzióját, valamint amennyiben folyadék halmazállapotú volt, a kiindulási klórvegyületet (0,5 mmol). Az üvegcsé légterét argonnal átöblítettük, majd 100 °C-os fűtőblokkba helyezve kevertettük 1-24 órán keresztül.

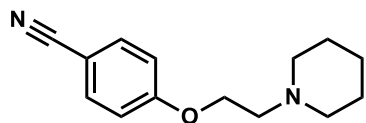
Az elegyet szobahőmérsékletre hűtve, hozzáadtuk a kálium jodidot (166 mg, 1 mmol, 2 ekvivalens), kálium karbonátot (138 mg, 1 mmol, 2 ekvivalens), és a beépíteni kívánt szekunder amint (pl.: piperidin, 2 ml) majd 100 °C-on kevertettük az elegyet 4-24 órán át. A reakció végbemenetele után az elegyet szobahőmérsékletre hűtve 10 ml vízzel hígítottuk, majd 3*15 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO_4 -on szárítottuk, majd celitre pároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

C28, 4-(2-(diethylamino)etoxi)benzonitril



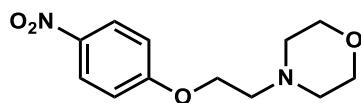
4-klór-benzonitril (69.5 mg, 0.505 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra a keresztkapcsolás, valamint 24 óra a szubsztitúciós reakció. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO_2 , DCM/metanol 50/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C28**, 4-(2-(diethylamino)etoxi)benzonitril) barna olajként izoláltuk (97.5 mg, 0.447 mmol, 88%). R_f = 0.38 (DCM/MeOH 10/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 7.56 (td, J =9.4, 2.0, 2H), 6.94 (td, J =9.4, 2.0, 2H), 4.09 (t, J =6.1, 2H), 2.89 (t, J =6.1, 2H), 2.65 (q, J =7.1, 4H), 1.07 (t, J =7.1, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ = 162.5, 134.3, 119.6, 115.6, 104.3, 67.4, 51.9, 48.3, 12.1. IR: 707, 835, 1020, 1038, 1171, 1258, 1301, 1508, 1605, 2226, 2932, 2971 cm^{-1} .

C29, 4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzonitril



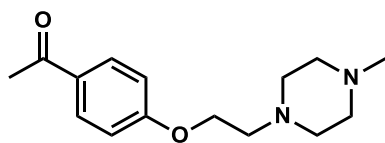
4-klór-benzonitril (68.8 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra a keresztkapcsolás, valamint 22 óra a szubsztitúciós reakció. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, DCM/metanol 20/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C29**, 4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzonitril) barna olajként izoláltuk (98.9 mg, 0.429 mmol, 86%). R_f = 0.27 (DCM/MeOH 5/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.50 (td, J =9.0, 2.2, 2H), 6.89 (td, J =8.9, 2.0, 2H), 4.11 (t, J =5.9, 2H), 2.76 (t, J =5.9, 2H), 2.49 (t, J =5.4, 4H), 1.68 – 1.48 (m, 4H), 1.46 – 1.27 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) δ = 162.4, 134.3, 119.6, 115.7, 104.4, 66.5, 57.8, 55.4, 26.0, 24.3. **IR**: 837, 1033, 1173, 1258, 1303, 1454, 1508, 1605, 2226, 2936 cm⁻¹.

C26, 4-(2-(4-nitrofenoxi)etil)morfolin



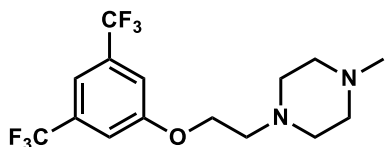
1-klór-4-nitrobenzol (78.9 mg, 0.500 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra a keresztkapcsolás, valamint 24 óra a szubsztitúciós reakció. A második reakciólépés etanol oldószer (2 ml), morfolin (0.75 mmol, 1.5 ekvivalens), NaI (0.5 mmol, 1 ekvivalens) és K₂CO₃ (1 mmol, 2 ekvivalens) hozzáadásával zajlott. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, DCM/metanol 50/1-20/1 gradiens elúció) után a terméket (**C26**, 4-(2-(4-nitrofenoxi)etil)morfolin) barna kristályos anyagként izoláltuk (69.5 mg, 0.276 mmol, 55%). **op**: 74 °C, R_f = 0.30 (DCM/MeOH 20/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) δ = 8.12 (dt, J =9.2, 3.3, 1.9, 2H), 6.90 (dt, J =9.2, 3.2, 2.0, 2H), 4.15 (t, J =5.6, 2H), 3.68 (t, J =4.6, 4H), 2.80 (t, J =5.6, 2H), 2.55 (t, J =4.6, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) δ = 164.0, 142.0, 126.3, 114.9, 67.1, 66.9, 57.6, 54.4. **IR**: 753, 846, 859, 1113, 1174, 1260, 1299, 1340, 1501, 1512, 1594, 1607 cm⁻¹.

C30, 1-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)etan-1-on



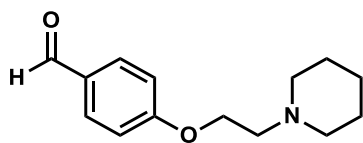
4'-klór-acetofenon (76.7 mg, 0.496 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra a keresztkapcsolás, valamint 24 óra a szubsztitúciós reakció. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, DCM/metanol 20/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C30**, 1-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)etan-1-on) törtfehér kristályos anyagként izoláltuk (93.3 mg, 0.356 mmol, 72%). **op**: 70 °C, **R_f** = 0.33 (DCM/MeOH 5/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.90 (dt, *J*=9.0, 2.7, 1.9, 2H), 6.91 (dt, *J*=8.8, 2.7, 1.8, 2H), 4.14 (t, *J*=5.8, 2H), 2.82 (t, *J*=5.8, 2H), 2.75 – 2.57 (m, 4H), 2.55 – 2.41 (m, 4H), 2.29 (s, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 197.1, 163.0, 130.9, 130.7, 114.6, 66.6, 57.3, 55.3, 53.8, 46.3, 26.7. **IR**: 798, 837, 958, 1010, 1152, 1171, 1255, 1275, 1305, 1359, 1575, 1599, 1672, 2809, 2921, 2932 cm⁻¹. **HRMS** C₁₅H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺ összegképletre számolva 263.1760 mért tömeg: 263.1759.

C31, 1-(2-(3,5-bisz(trifluormetil)fenoxi)etil)-4-metilpiperazin



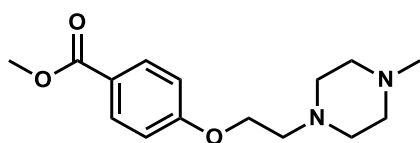
1-klór-3,5-bisz(trifluormetil)benzol (137.4 mg, 0.553 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra a keresztkapcsolás, valamint 22 óra a szubsztitúciós reakció. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, DCM/metanol 20/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C31**, 1-(2-(3,5-bisz(trifluormetil)fenoxi)etil)-4-metilpiperazin) sárga olajként izoláltuk (86.4 mg, 0.242 mmol, 44%). **R_f** = 0.21 (EtOAc/MeOH 5/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.10 (t, *J*=5.6, 2H), 2.78 (t, *J*=5.6, 2H), 2.65 – 2.48 (m, 4H), 2.48 – 2.31 (m, 4H), 2.23 (s, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 159.7, 133.12 (q, *J*=33.3), 123.51 (q, *J*=272.7), 115.32 (q, *J*=3.5), 114.69 (dt, *J*=8.0, 4.2), 67.2, 57.2, 55.3, 53.9, 46.3. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -63.09. **IR**: 682, 703, 729, 871, 926, 969, 1014, 1036, 1126, 1169, 1277, 1355, 1368, 1378, 1461 cm⁻¹. **HRMS** C₁₅H₁₉F₆N₂O [M+H]⁺ összegképletre számolva 357.1402 mért tömeg: 357.1401.

C32, 4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzaldehyd



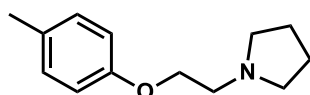
4-klór-benzaldehyd (70.6 mg, 0.502 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra a keresztkapcsolás, valamint 22 óra a szubsztitúciós reakció. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, DCM/metanol 50/1-25/1 gradiens elúció) után a terméket (**C32**, 4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzaldehyd) barna olajként izoláltuk (90.4 mg, 0.387 mmol, 77%). R_f = 0.22 (DCM/MeOH 20/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) δ = 9.81 (s, 1H), 7.75 (d, J =8.7, 2H), 6.94 (d, J =8.7, 2H), 4.14 (t, J =5.9, 2H), 2.77 (t, J =5.9, 2H), 2.49 (t, J =5.4, 4H), 1.73 – 1.49 (m, 4H), 1.47 – 1.29 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) δ = 191.2, 164.1, 132.3, 130.3, 115.2, 66.6, 58.0, 55.4, 26.1, 24.4. **IR**: 811, 831, 856, 1033, 1111, 1133, 1156, 1215, 1253, 1309, 1510, 1577, 1599, 1687, 2929 cm⁻¹.

C33, Metil 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzoát



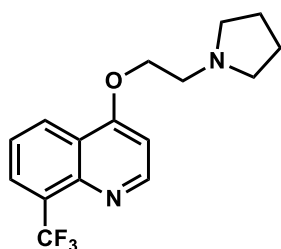
Metil 4-klór-benzoát (85.0 mg, 0.498 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 5 óra a keresztkapcsolás, valamint 21 óra a szubsztitúciós reakció. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, DCM/metanol 20/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C33**, metil 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzoát) barna olajként izoláltuk (98.3 mg, 0.353 mmol, 71%). R_f = 0.35 (DCM/MeOH 5/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.88 (dt, J =9.0, 2.8, 2.0, 2H), 7.02 (dt, J =8.9, 2.7, 2.0, 2H), 4.12 (t, J =5.8, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.67 (t, J =5.8, 2H), 2.57 – 2.41 (m, 4H), 2.38 – 2.23 (m, 4H), 2.14 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 166.2, 162.7, 131.5, 122.1, 114.8, 66.2, 56.7, 55.0, 53.2, 52.1, 46.0. **IR**: 697, 772, 800, 850, 1010, 1105, 1169, 1253, 1283, 1316, 1435, 1512, 1605, 1711 cm⁻¹. **HRMS** C₁₅H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺ összegképletre számolva 279.1709 mért tömeg: 279.1700.

C34, 1-(2-(4-toliloxi)etil)pirrolidin



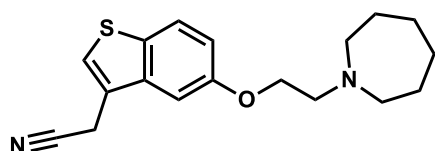
4-klórtoluol (63.4 mg, 0.501 mmol) kiindulási anyag, és RockPhos (**C11**, 4.7 mg, 0.010 mmol, 2 mol%) ligandum felhasználásával. Reakcióidő: 24 óra a keresztkapcsolás, valamint 22 óra a szubsztitúciós reakció. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, DCM/metanol 100/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C34**, 1-(2-(4-toliloxi)etil)pirrolidin) barna olajként izoláltuk (33.2 mg, 0.162 mmol, 32%). $R_f = 0.36$ (DCM/MeOH 10/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.09$ (d, $J=8.2$, 2H), 6.82 (d, $J=8.6$, 2H), 4.39 (t, $J=5.1$, 2H), 3.31 (t, $J=4.6$, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.12 – 1.99 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) $\delta = 155.5$, 130.6, 126.1, 114.8, 65.6, 54.8, 54.4, 23.6, 20.9. **HRMS** C₁₃H₂₀NO összegképletre számolva $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206.1545 mért tömeg: 206.1539.

C35, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-8-(trifluormetil)kinolin



4-klór-8-(trifluormetil)kinolin (114.4 mg, 0.494 mmol) kiindulási anyag felhasználásával. Reakcióidő: 1 óra a keresztkapcsolás, valamint 4 óra a szubsztitúciós reakció. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, DCM/metanol 50/1-10/1 gradiens elúció) után a terméket (**C35**, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-8-(trifluormetil)kinolin) világosbarna olajként izoláltuk (113.3 mg, 0.365 mmol, 74%). $R_f = 0.28$ (DCM/MeOH 10/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.74$ (d, $J=5.2$, 1H), 8.25 (d, $J=8.4$, 1H), 7.90 (d, $J=7.3$, 1H), 7.39 (dd, $J=7.9$, 1H), 6.71 (d, $J=5.3$, 1H), 4.39 (t, $J=5.4$, 2H), 3.15 (t, $J=5.4$, 2H), 2.95 – 2.51 (m, 4H), 2.02 – 1.58 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) $\delta = 161.0$, 152.7, 146.1, 128.75 (q, $J=5.7$), 127.74 (q, $J=29.5$), 126.6, 124.8, 124.44 (q, $J=263.2$), 122.2, 102.1, 66.5, 55.2, 54.4, 23.8. $^{19}\text{F NMR}$ (235 MHz, CDCl₃) $\delta = -60.25$. **IR**: 729, 768, 816, 1008, 1025, 1081, 1133, 1279, 1299, 1512, 1586, 1594 cm⁻¹. **HRMS** C₁₆H₁₈N₂OF₃ $[\text{M}+\text{H}]^+$ összegképletre számolva 311.1371 mért tömeg: 311.1364.

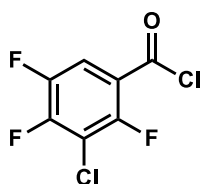
C36, 2-(5-(2-(azepán-1-il)etoxi)benzo[b]tiofen-3-il)acetonitril



2-(5-klór-benzo[*b*]tiofen-3-il)acetonitril (102.4 mg, 0.493 mmol) kiindulási anyag és RockPhos (**C11**, 4.7 mg, 0.010 mmol, 2 mol%) ligandum felhasználásával. Reakcióidő: 22 óra a keresztkapcsolás, valamint 4 óra a szubsztitúciós reakció. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO₂, DCM/metanol 100/1-20/1 gradiens elúció) után a terméket (**C36**, 2-(5-(2-(azepán-1-il)etoxi)benzo[*b*]tiofen-3-il)acetonitril) barna olajként izoláltuk (37.4 mg, 0.119 mmol, 24%), illetve visszanyertünk 68.2 mg (0.329 mmol, 67%) kiindulási anyagot. *R_f* = 0.40 (DCM/MeOH 10/1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.74 (d, *J*=8.8, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.16 (d, *J*=2.4, 1H), 7.06 (dd, *J*=8.9, 2.4, 1H), 4.34 (t, *J*=5.7, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.19 (t, *J*=5.7, 2H), 3.04 (t, *J*=5.4, 4H), 1.93 – 1.74 (m, 4H), 1.74 – 1.53 (m, 4H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 156.8, 138.5, 133.6, 126.7, 124.3, 123.9, 117.3, 115.8, 104.8, 66.0, 56.5, 56.0, 27.4, 26.4, 18.2. IR: 1225, 1443, 1601, 2852, 2899, 2927 2955 cm⁻¹. HRMS C₁₈H₂₃N₂OS [M+H]⁺ összegképletre számolva 315.1531 mért tömeg: 315.1528.

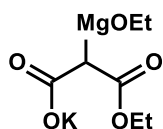
5.5 A moxifloxacin rokonvegyületének szintézisútja

D12, 3-klór-2,4,5-trifluorbenzoil klorid



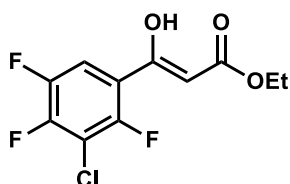
Egy 50 ml-es gömblombikba bemértünk 1,051 g (5.0 mmol) 3-klór-2,4,5-trifluorbenzoesavat (**D13**), 5 ml vízmentes toluolt, tionil-kloridot (0.91 ml, 1.490 g, 12.5 mol, 2.5 ekvivalens), és 100 µl dimetil-formamidot. A lombikra visszafolyós hűtőt szereltünk, és 80°C-on 2 órán keresztül kevertettük. Ezután mintát vettünk az elegyből, amit etanolban feloldva, GC-MS technikával vizsgáltunk. A konverzió ez alapján 99%-os volt két óra elteltével. Ezt követően 5 ml vízmentes toluol hozzáadásával az illékony komponenseket ledesztilláltuk, a terméket (**D12**, 3-klór-2,4,5-trifluorbenzoil klorid) tartalmazó bepárlási maradékot pedig további feldolgozás nélkül használtunk a későbbiekben.

D11, (1-karboxi-2-etoxi-2-oxoetil)magnézium etanolát kálium só



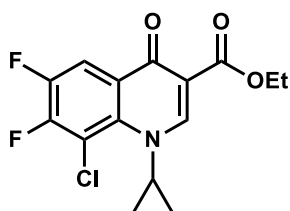
Egy 100 ml-es gömblombikba bemértünk magnéziumot (291.6 mg, 12 mmol), 10 ml vízmentes etanolt és 1 ml szén-tetrakloridot. Ehhez hozzáadtuk az etil-kálium-malonát (2.043 g, 12 mmol) 5 ml abszolút etanollal készített szuszpenzióját, amit további 10 ml vízmentes etanollal belemostunk. A reakcióelegyet 75°C-on kevertettük 2 órán át, mikor a gázfejlődés abbamaradt, és a magnézium feloldódott. Ezt követően az elegyet bepároltuk és a nyerterméket további feldolgozás nélkül használtuk a későbbiekben.

D10, Etil 3-(3-klór-2,4,5-trifluorfenil)-3-hidroxi-akrilát



Az előzőekben előállított magnéziumorganikus vegyülethez (**D11**, ~12 mmol, 1.2 ekvivalens) 0°C-on hozzáadtuk a savklorid (**D12**, 10 mmol, 2.29 g) 5 ml toluollal készült oldatát, majd 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezután a reakcióelegyet 1M-os sósavoldattal megsavanyítottuk, majd 3*50 ml diklór-metánna extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk, és 0.500 ml hexánból átkristályosítottuk. A tisztított szilárd termék (**D10**, etil 3-(3-klór-2,4,5-trifluorfenil)-3-hidroxi-akrilát) tömege 757 mg (2,7 mmol, 27%) volt. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 12.67 (s, 1H), 7.60 (dt, *J* = 10.7, 7.3 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 173.38, 156.65, 143.31 (d, *J* = 44.1 Hz), 137.36 (d, *J* = 84.2 Hz), 114.87 (d, *J* = 22.0 Hz), 94.12 (d, *J* = 15.3 Hz), 83.33, 61.32, 14.57. ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ -114.30 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1F), -129.54 (dd, *J* = 21.6, 3.8 Hz, 1F), -138.36 (dd, *J* = 21.5, 14.0 Hz, 1F).

D6, Etil 1-ciklopropil-6,7-difluor-8-klór-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karboxilát

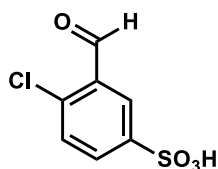


Egy 20 ml-es csavaros kupakos fiolába bemértünk etil 3-(3-klór-2,4,5-trifluorfenil)-3-hidroxi-akrilátot (210.5 mg, 0,75 mmol), trietil-ortoformiátot (1.87 ml, 1.67g, 11.2 mmol) és

4 ml ecetsav-anhidridet. A reakcióelegyet 4 órán keresztül 120°C-on kevertettük, majd szobahőmérsékletre hűtve 20 ml vízzel hígítottuk, és 2*20 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat bepárolva nyertük ki a nyers közterméket (**D8**). Ezt egy 20 ml-es csavaros kupakos fiolába mostuk 5 ml vízmentes etanollal. Az elegyhez 0 °C-ra hűtve, 10 perc alatt 0.100 ml ciklopropil-amint adagoltunk. A reakcióelegyet ezután hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, és 48 órán keresztül kevertettük. A keletkezett oldatot celitre pároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán:EtOAc 100/1-10/1 gradiens elúció). A várt terméket (**D6**, Etil 1-ciklopropil-6,7-difluor-8-klór-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karboxilát) halványsárga kristályos anyagként izoláltuk (99.8 mg, 0.305 mmol, 41%). Az előállított termék az ¹H NMR spektrum tanulsága alapján szennyezett volt. Az aromás szénatomok jele a fluor-szubsztituensek felhasítása miatt nem láthatók a ¹³C NMR spektrum megfelelő régiójában, így csak a maradék nyolc szénatom jelét tudtuk asszignálni. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.03 (td, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.92 (tt, *J* = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.83 (dt, *J* = 13.3, 3.8 Hz, 6H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ 187.47, 166.70, 161.54, 101.74, 60.38, 31.01, 14.35, 6.98. MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 329 (6), 327 (15) (M⁺), 292 (13), 257 (18), 256 (33), 255 (72), 254 (100), 219 (15)

5.5 A szildenafil fluorozott analogonjának előállítása

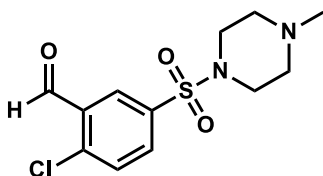
E13, 3-formil-4-klórbenzolszulfonsav



Egy 100 ml-es gömblombikba bemértünk 2-klórbenzaldehidet (5,63 ml, 7,03 g, 50,0 mmol) és 10 ml cc. H₂SO₄-et. A kapott vörös színű oldatot jeges-vizes fürdőben 5 °C alá hűtöttük, majd 10 ml. 65%-os óleumot adagoltunk be lassan, úgy, hogy a belső hőmérséklet ne emelkedjen 10 °C fölé. Ezután az elegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd a kiindulási anyag elfogyását VRK-val ellenőriztük (szilika állófázis, Hex:EtOAc 4:1 elegy). A reakcióelegyet 20 g jégre öntöttük, majd 10 ml. cc. NaCl oldatot adtunk hozzá. Két óra elteltével a kivált kristályokat szűrve és szárítva kaptuk meg a 3-formil-4-klórbenzolszulfonsavat (**E13**) sárga, kristályos anyag formájában (7,323g, 33,2 mmol, 66%). **op:** 141-143 °C **R_f** = 0.05 (EtOAc/MeOH 10/1). **¹H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.31 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=2.2, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.2, 2.2, 1H), 7.58 (d, *J*=8.3, 1H). **¹³C NMR**

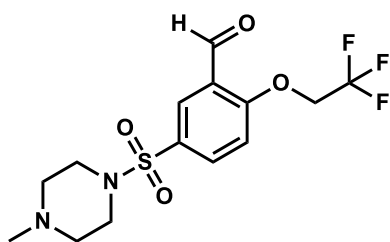
(63 MHz, DMSO- d_6) δ = 190.0, 148.1, 136.4, 132.8, 131.8, 130.8, 126.9. **IR**: 660, 707, 744, 833, 904, 1025, 1111, 1158, 1195, 1461, 1586, 1689, 1732, 2037, 2162 cm^{-1} . **HRMS**: $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClO}_4\text{S}$ összegképletre számolva (a termék metil-észtere) $[\text{M}+\text{CH}_3]^+$ 234.9832 mért tömeg: 234.9838.

E12, 2-klór-5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzaldehyd



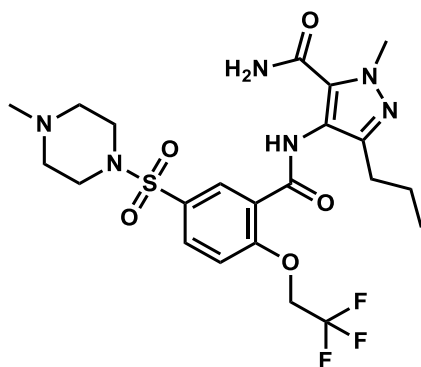
Egy 50 ml-es, refluxhűtővel ellátott gömblombikba bemértünk 3-formil-4-klórbenzolszulfonsavat (**E13**, 2,206 g, 10,0 mmol), tionil-kloridot (4,0 ml, 6,55 g, 55,1 mmol) valamint 100 μl dimetil-formamidot, majd az elegyet 3 órán keresztül 75 °C-on kevertettük. Ezt követően az illékony komponenseket desztillációval eltávolítottuk (légköri nyomáson, 110 °C-os hőmérsékleten), majd 5 ml vízmentes diklórmétánt az elegyhez adva a desztillációt megismételtük. A bepárlási maradékhoz 10 vízmentes diklórmétánt adtunk, majd 0°C-ra hűtve lassan 1-metilpiperazint (1,664 ml, 1,502 g, 15,0 mmol) és *N,N*-diizopropiletilamint (3,5 ml, 2,58 g, 20 mmol) adagoltunk. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertettük 16 órán keresztül, majd 2 órán át forraltuk. Az oldószert bepárolva, a nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (100 g SiO_2 , EtOAc/MeOH 100/1-10/1), melyből a kívánt termék diklór-metilén származékát, az 1-((3-(diklórmetil)4-klórfenil)sulfonil)-4-metilpiperazint nyertük ki. Ezt a vegyületet 2 M HCl oldatban 6 órán át forralva alakítottuk át a kívánt terméké. Az oldathoz Na_2CO_3 -ot (3,18g, 30 mmol) és 20 ml vizet adva extraháltuk 2*100 ml DCM-el és 2*100 ml EtOAc-al. A szerves fázisokat Na_2SO_4 -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítva kaptuk meg a 2-klór-5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzaldehydet sárga kristályos anyagként (**E12**, 1.401 g, 4.627 mmol, 46%) R_f = 0,23 (EtOAc/MeOH 10/1). **^1H NMR** (250 MHz, CDCl_3) δ = 10.48 (s, 1H), 8.24 (d, J =2.3, 1H), 7.88 (dd, J =8.4, 2.3, 1H), 7.65 (d, J =8.4, 1H), 3.14 (t, J =5.1, 4H), 2.62 (t, J =5.1, 4H), 2.35 (s, 3H). **^{13}C NMR** (63 MHz, CDCl_3) δ = 188.3, 142.6, 136.0, 133.6, 133.3, 132.2, 128.9, 54.0, 45.7, 45.6. **HRMS**: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ összegképletre számolva 303,0570 mért tömeg: 303.0574.

E11 5-((4-metilpiperazin-1-il)szulfonil)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)benzaldehyd



Egy 20 ml-es csavaros kupakos fiolába bemértünk Pd₂dba₃-t (18,1 mg, 19,8 μmol, 2,0 mol%), ^tBuXPhos-t (16,8 mg, 39,6 μmol, 4,0 mol%), 2-klór-5-((4-metilpiperazin-1-il)szulfonil)benzaldehydet (**E12**, 300,2 mg, 0,991 mmol) és 500 μl *terc*-amil-alkoholt. Az edény légterét argonnal átöblítettük, majd az elegyet szobahőmérsékleten kevertettük 5 percig. A Na[B(OCH₂CF₃)₄] (639,4 mg, 1,487 mmol, 1,5 ekv.) 3,5 ml *terc*-amil-alkohollal készített szuszpenzióját hozzáadva, az elegyet 1 órán keresztül 100 °C-on kevertettük, majd bepároltuk, és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (30 g SiO₂, EtOAc:MeOH 100/1-10/1 eluenssel). A kívánt kapott 5-((4-metilpiperazin-1-il)szulfonil)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)benzaldehyd narancssárga kristályos anyag volt (**E11**, 265,0 mg, 0,725 mmol, 73%). **op**: 74-75 °C, **R_f** = 0.44 (DCM/MeOH 10/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 10.41 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=2.4, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.8, 2.4, 1H), 7.05 (d, *J*=8.8, 1H), 4.52 (q, *J*=7.7, 2H), 3.04 (t, *J*=4.8, 4H), 2.52 (t, *J*=5.0, 4H), 2.27 (s, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ = 187.1, 161.8, 135.1, 130.5, 129.0, 125.6, 122.8 (q, *J*=278.5), 113.4, 66.3 (q, *J*=36.7), 53.9, 45.7, 45.5. **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.54. **IR**: 654, 738, 912, 947, 1085, 1133, 1167, 1245, 1266, 1290, 1331, 1351, 1456, 1597, 1690 cm⁻¹. **HRMS**: C₁₄H₁₈F₃N₂O₄S [M+H]⁺ összegképletre számolva: 367.0939 mért tömeg: 367.0934.

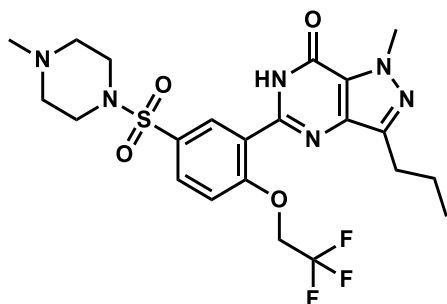
E9, 1-metil-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)szulfonil)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)benzamido)-3-propil-1H-pirazol-5-karboxamid



Egy 20 ml-es csavaros kupakos fiolába bemértünk 5-((4-metilpiperazin-1-il)szulfonil)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)benzaldehydet (253.9 mg, 0.693 mmol) és 6.9 ml *tert*-butanolt. Ehhez 2-metilbut-2-én THF-es oldatát (2.0 M, 1.04 ml, 3.0 ekvivalens) csepegtettük, majd 2.1 ml vízben feloldott NaH₂PO₄-et (286.8 mg, 3 ekvivalens) és NaClO₂-t (25%-os vizes oldat, 376 mg, 1.5 ekvivalens) adagoltunk lassan az oldathoz, majd az elegyet szobahőmérsékleten kevertettük 90 percen keresztül. A reakció ekkor VRK vizsgálat alapján teljesen végbement. Ezután nátrium-tioszulfátot (131.1 mg, 1.5 ekvivalens) adtunk az elegyhez, majd további 5 percig kevertettük szobahőmérsékleten. Az oldószer lepárlása után a nyers terméket egy vékony szilikarétege mostuk át EtOAc és MeOH segítségével, a szervesen oldhatókat ezáltal eltávolítva. A nyers karbonsavat (**E10**) törtfehér kristályos anyagként izoláltuk (204.0 mg, 0.533 mmol, 77%), majd tisztítás nélkül alakított tovább a következő reakcióban.

A karbonsavat (**E10**, 145.0 mg, 0.379 mmol) egy 4 ml-es csavaros kupakos fiolába mértük, majd karbonil-diimidazolt (123 mg, 0.758 mmol, 2 ekvivalens) és etil-acetátot (0.874 ml) adtunk hozzá. A fiolát lezárva az elegyet 50 °C-on kevertettük 30 percen keresztül, majd 85 °C-on 24 órán át. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtve 4-amino-1-metil-3-propil-pirazol-5-karboxamidot (**E18**, 104 mg, 0.559 mmol, 1.5 ekvivalens) és 1.074 ml etil-acetátot adtunk hozzá, majd szobahőmérsékleten kevertettük 24 órán át. A reakcióelegyet ezután celitre pároltuk, és oszlopkromatográfiával (20 g SiO₂, DCM:MeOH 100/1-10/1) tisztítottuk. A terméket (**E9**, 120 mg, 0.220 mmol, 58%) fehér kristályos anyag formájában izoláltuk, a két lépésre számított kumulált hozam 45% volt. $R_f = 0.22$ (DCM/MeOH 10/1). ¹H NMR (250 MHz, acetone-*d*₆) δ = 8.08 (d, *J*=2.4, 1H), 7.83 (dd, *J*=8.8, 2.5, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.4, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.98 (q, *J*=8.4, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.84 (t, *J*=4.9, 4H), 2.41 (t, *J*=7.6, 2H), 2.29 (t, *J*=5.0, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.52 (h, *J*=7.4, 2H), 0.79 (t, *J*=7.4, 3H). ¹³C NMR (63 MHz, acetone-*d*₆) δ = 165.8, 161.9, 159.2, 148.4, 136.2, 134.0, 133.7, 132.0, 131.0, 126.0, 123.7 (q, *J*=279.8), 115.2, 67.1 (q, *J*=34.9), 55.1, 47.3, 46.3, 39.8, 28.7, 22.9, 14.6. ¹⁹F NMR (235 MHz, acetone-*d*₆) δ = -73.08. IR: 878, 1158, 1171, 1288, 1350, 1376, 1428, 1456, 1506, 1653, 1670, 1676, 1683, 2919, 2932 cm⁻¹. HRMS C₂₂H₃₀F₃N₆O₅S [M+2H]²⁺ összegképletre számolva 547.1934 mért tömeg: 547.19430.

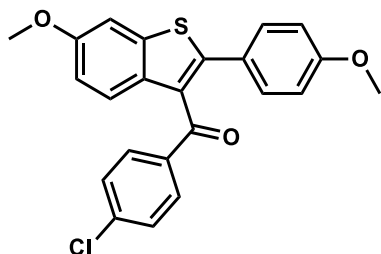
E2, 1-metil-5-(5-((4-metilpiperazin-1-il)szulfonil)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil)-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on, szildenafil-CF₃



Egy 4 ml-es csavaros kupakos fiolába bemértünk **E9**-es terméket (29.8 mg, 54.5 μ mol), kálium-*terc*-butoxidot (7.3 mg, 65.4 μ mol, 1.2 ekvivalens) és *terc*-butil-alkoholt (275 μ l), és 85 °C-on kevertettük az elegyet 6 órán át. Ezután VRK vizsgálat alapján a reakció lejártszódott. A reakcióelegyet 10 ml vízzel hígítottuk, majd 2*15 ml DCM-nal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat bepárolva kaptuk meg a kívánt terméket (**E2**, 26.9 mg, 50.9 μ mol, 93%) fehér, kristályos anyag formájában. R_f = 0.42 (DCM/MeOH 10/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) δ = 10.43 (s, 1H), 8.51 (d, J =2.4, 1H), 7.78 (dd, J =8.7, 2.4, 1H), 7.07 (d, J =8.8, 1H), 4.59 (q, J =7.6, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.41 (s, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.84 (t, J =7.6, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.77 (h, J =7.4, 2H), 0.95 (t, J =7.3, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) δ = 157.4, 153.8, 147.2, 145.7, 138.3, 131.7, 131.7, 130.9, 124.6, 123.3 (q, J =278.0), 123.2, 113.3, 66.7 (q, J =36.6), 54.0, 45.8, 45.7, 38.3, 27.8, 22.4, 14.1. $^{19}\text{F NMR}$ (235 MHz, CDCl₃) δ = -73.20. **IR**: 679, 697, 729, 787, 820, 945, 1092, 1154, 1167, 1249, 1288, 1331, 1350, 1456, 1691 cm⁻¹. **HRMS** C₂₂H₂₇F₃N₆O₄S [M+H]⁺ összegképletre számolva 529.1821 mért tömeg: 529.1830.

5.6 A raloxifen alternatív szintézisútja

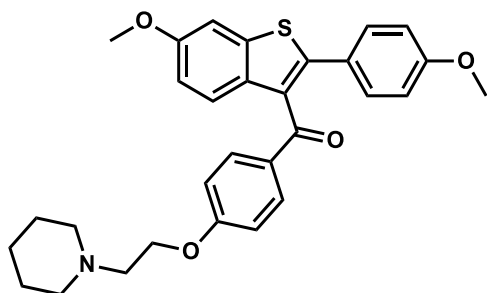
F4, (6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzotiofén-3-il)(4-klórifenil)metanon



Egy 50 ml-es gömblombikba bemértünk 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]tiofént (**F5**, 270 mg, 1 mmol) és 10 ml DCM-et. Szobahőmérsékleten kevertetve, 4-klórbenzoi-kloridot (0.192 ml, 1.5 mmol) és vízmentes AlCl₃-ot (800 mg, 6 mmol) adtunk hozzá, majd az elegyet

forralva kevertettük 2 órán át. Ezután 15 g jégre öntöttük a reakcióelegyet, majd 3*15 ml DCM-el extraháltuk azt. Az egyesített szerves fázisokat 10 ml 1 M NaOH oldattal, majd 10 ml cc. NaCl oldattal mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepárolva oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A kívánt (6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzotiofén-3-il)(4-klórfenil)metanont (**F4**, 217.6 mg, 0.532 mmol, 53%) sárga kristályos anyag formájában izoláltuk. **op**: 53 °C **R_f** = 0.52 (Hex/EtOAc 4/1). **¹H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.61 (dt, *J*=8.6, 2.4, 1.9, 2H), 7.55 (d, *J*=8.9, 1H), 7.24 (d, *J*=2.4, 1H), 7.20 (d, *J*=8.8, 2H), 7.14 (d, *J*=8.6, 2H), 6.92 (dd, *J*=8.9, 2.4, 1H), 6.66 (dt, *J*=8.8, 2.8, 2.0, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 193.4, 160.4, 158.1, 145.0, 140.5, 139.8, 136.2, 134.0, 131.6, 130.9, 130.0, 129.0, 126.1, 124.5, 115.4, 114.5, 104.8, 56.0, 55.7.

F2, (6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzotiofén-3-il)(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)metanon

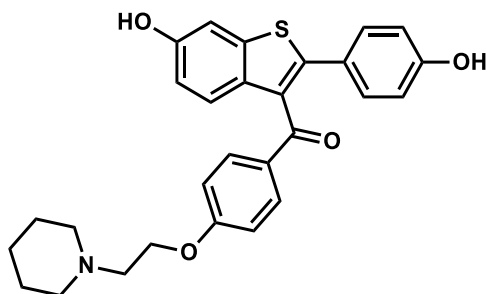


Egy 20 ml-es csavaros kupakos fiolába bemértünk (6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzotiofén-3-il)(4-klórfenil)metanont (400 mg, 0,978 mmol, 1 ekv.), Pd₂dba₃-t (9,2 mg, 10 μ mol, 1,0 mol%), ^tBuXPhos-t (8,4 mg, 20 μ mol, 2 mol% ekvivalens), és 100 μ l *terc*-amil-alkoholt, majd az üvegcese légterét argonnal átöblítettük, és az elegyet 5 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióelegyhez Na[B(OCH₂CH₂Cl)₄] (516 mg, 1,5 mmol, 1,5 ekv.) 2 ml *terc*-amil-alkohollal szuszpenzióját adtuk, majd 100 °C-on 2 órán át kevertettük.

Ezt követően a reakciót szobahőmérsékletre hűtve K₂CO₃-ot (276 mg, 2,0 mmol, 2 ekv.), KI-ot (332 mg, 2,0 mmol, 2 ekv.) és 4 ml piperidint adtunk hozzá, majd további 2 órán át 100 °C-on kevertettük, amíg a második reakciólépés lejátszódott. Ezután a reakcióelegyet 20 ml EtOAc-al hígítottuk, majd 20 ml desztillált vízzel és 20 ml 1 M NaOH oldattal extraháltuk, majd a vizes fázisokat további 2*15 ml EtOAc-tal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat bepároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: EtOAc:MeOH 20:1). A termék (6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzotiofén-3-il)(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)metanont (423,3 mg, 0,862 mmol, 88%) barna olajként kaptuk meg. **R_f** = 0.25 (EtOAc/MeOH 5/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (d, *J*=8.8, 2H), 7.44 (d, *J*=8.9, 1H), 7.33 – 7.13 (m, 3H), 6.87 (dd,

$J=8.9, 2.4, 1\text{H}$), 6.68 (dd, $J=8.8, 2.0, 4\text{H}$), 4.02 (t, $J=5.9, 2\text{H}$), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.68 (t, $J=5.9, 2\text{H}$), 2.43 (t, $J=5.3, 4\text{H}$), 1.53 (dq, $J=10.8, 5.1, 4\text{H}$), 1.37 (q, $J=5.9, 2\text{H}$). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 193.6, 163.3, 160.1, 158.0, 142.8, 140.4, 134.3, 132.7, 130.9, 130.7, 130.6, 126.3, 124.4, 115.2, 114.6, 114.4, 104.8, 66.4, 57.9, 56.0, 55.6, 55.4, 26.1, 24.4$.

F1, [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzotiofén-3-il]-[4-[2-(1-piperidil)etoxi]fenil]-metanon; raloxifen

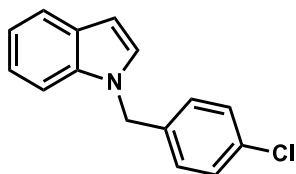


Egy 4 ml-es üvegcsébe bemértünk (6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzotiofén-3-il)(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)metanont (132,9 mg, 0,265 mmol), és 2,4 ml DCM-et, majd az elegyet 0 °C-ra hűtöttük. Intenzív kevertetés közben, kis részletekben 318,6 mg (2,39 mmol, 9 ekv.) vízmentes AlCl_3 -ot adtunk az oldathoz, aminek hatására a színe sötétvörösre változott. Ezután 153 μl (131,7 mg, 2,12 mmol, 8 ekv.) etil-merkaptánt adtunk a reakcióelegyhez, majd azt 1 órán keresztül 0 °C-on kevertettük. A reakció VRK-analízis alapján teljesen lejátszódott.

Az elegyet 10 ml vízre öntve, 2*15 ml DCM-el extraháltuk, a szerves fázisokat egyesítve celitre pároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk (DCM : MeOH 100/1-20/1 eluenssel). A várt termék [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzotiofén-3-il]-[4-[2-(1-piperidil)etoxi]fenil]-metanont, azaz raloxifent (75,9 mg, 0,160 mmol, 61%) halványsárga, kristályos anyag formájában kaptuk meg. ^1H NMR (250 MHz, CD_3OD) $\delta = 7.58$ (d; $J = 8.3$ Hz; 2H); 7.30 (d; $J = 8.7$ Hz; 1H); 7.17 (s; 1H); 7.04 (d; $J = 8.1$ Hz; 2H); 6.76 (m; $J = 6.8$ Hz; 3H); 6.50 (d; $J = 8.2$ Hz; 2H); 4.19 (t; 2H); 3.24 (t; 2H); 3.06 (m; 4H); 1.66 – 1.31 (m; 6H). ^{13}C NMR (63 MHz, CD_3OD) $\delta = 195.8; 163.7; 159.6; 157.2; 144.7; 141.8; 134.6; 133.9; 132.8; 131.8; 131.4; 126.4; 125.2; 116.9; 116.6; 115.9; 108.4; 64.1; 57.5; 55.4; 24.7; 23.2$.

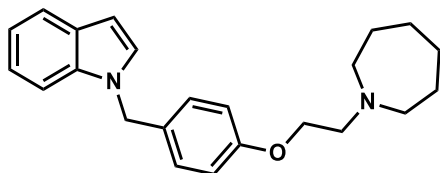
5.7 A bazedoxifen alapvázának szintézise

G2, 1-(4-klórbenzil)-1H-indol



Egy 50 ml-es gömblombikba bemértünk indolt (117.2 mg, 1 mmol), amit 10 ml dimetilszulfoxidban oldottunk fel, majd kálium-hidroxidot (224 mg, 4 mmol) hozzáadva, az elegyet szobahőmérsékleten kevertettük 30 percig. Ezután 4-klór-benzil-bromidot (**G4**, 215.8 mg, 1.05 mmol) adtunk a reakcióelegyhez, majd szobahőmérsékleten kevertettük 16 órán keresztül. Ezt követően az elegyet vízzel (20 ml) hígítottuk és extraháltuk etil-acetáttal (2*20 ml). Az egyesített szerves fázisokat bepárolva kaptuk a kívánt terméket (**G2**, 1-(4-klórbenzil)-1H-indol) zöld kristályos anyag formájában (204.5 mg, 0.846 mmol, 85%). $R_f = 0.49$ (Hex/EtOAc 4/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.57$ (d, $J=6.9$, 1H), 7.27 – 6.98 (m, 6H), 6.92 (d, $J=8.1$, 2H), 6.47 (d, $J=3.2$, 1H), 5.17 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 136.5$, 136.5, 133.8, 129.3, 129.2, 128.5, 128.5, 122.3, 121.5, 120.1, 110.0, 102.4, 49.9.

G1, 1-(4-(2-(azepán-1-il)etoxi)benzil)-1H-indol



Az „egy üst” aminoetoxilezési reakció általános leírása szerint, 1-(4-klórbenzil)-1H-indol (**G2**, 120.9 mg, 0.500 mmol) felhasználásával végezve. Reakcióidő: 4 óra a keresztkapcsolás, valamint 24 óra a szubsztitúciós reakció. Az oszlopkromatográfiás tisztítás (20 g SiO_2 , DCM/metanol 100/1-15/1 gradiens elúció) után a terméket (**G1**, 1-(4-(2-(azepán-1-il)etoxi)benzil)-1H-indol) barna olajként izoláltuk (121.7 mg, 0.349 mmol, 70%). $R_f = 0.32$ (DCM/MeOH 10/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.71$ (d, $J=7.2$, 1H), 7.35 (d, $J=7.9$, 1H), 7.28 – 6.99 (m, 5H), 6.88 (d, $J=8.6$, 2H), 6.60 (d, $J=3.2$, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.07 (t, $J=6.2$, 2H), 2.99 (t, $J=6.2$, 2H), 2.82 (t, $J=5.2$, 4H), 1.78 – 1.55 (m, 8H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.8$, 136.7, 129.9, 129.2, 128.6, 128.5, 122.0, 121.4, 119.9, 115.2, 110.2, 101.9, 66.9, 56.7, 56.3, 50.0, 28.3, 27.5. **IR**: 716, 738, 762, 1012, 1031, 1174, 1245, 1305, 1316, 1443, 1463, 1512, 1612, 2919 cm^{-1} . **HRMS** $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ összegképletre számolva 349.2280 mért tömeg: 349.2270.

7. Irodalmjegyzék

- [1] H. Zhang, P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1580-1583.
- [2] Williamson, A.; *Liebigs Ann. Chem.* **1851**, *77*, 37.
- [3] H. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528-1532.
- [4] F. Ullmann, P. Sponagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 2211-2212.
- [5] a) M. Wolter, G. Nordmann, G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973-976. b) R. A. Altman, A. Shafir, A. Choi, P. A. Lichtor, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 284-286.
- [6] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.
- [7] K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651.
- [8] B. Olofsson, R. Wijtmans, P. Somfai, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5979-5982.
- [9] S. E. Sen, S. L. Roach, *Synthesis* **1995**, *1995*, 756-758.
- [10] L. J. S. Knutsen, J. Lau, H. Petersen, C. Thomsen, J. U. Weis, M. Shalmi, M. E. Judge, A. J. Hansen, M. J. Sheardown, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3463-3477.
- [11] J. E. Green, D. M. Bender, S. Jackson, M. J. O'Donnell, J. R. McCarthy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 807-810.
- [12] a) J. M. Takacs, Z. Xu, X.-t. Jiang, A. P. Leonov, G. C. Theriot, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3843-3845. b) N. Kagawa, A. E. Nibbs, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2363-2366.
- [13] a) D. Gueyrard, P. Rollin, T. T. T. Nga, M. Ourévitich, J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Carbohydr. Res.* **1999**, *318*, 171-179. b) S. D. Lepore, Y. He, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8261-8263.
- [14] K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651.
- [15] M. Busch, M. D. Wodrich, C. Corminboeuf, *ACS Catalysis* **2017**, *7*, 5643-5653.
- [16] a) P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564-12649. b) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.
- [17] a) M. Palucki, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10333-10334. b) K. E. Torraca, S.-I. Kuwabe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12907-12908.
- [18] a) G. Mann, C. Incarvito, A. L. Rheingold, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224-3225. b) M. Watanabe, M. Nishiyama, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8837-8840. c) A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369-4378.
- [19] J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852-860.
- [20] a) K. E. Torraca, X. Huang, C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10770-10771. b) S. Gowrisankar, A. G. Sergeev, P. Anbarasan, A. Spannenberg, H. Neumann, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11592-11598.
- [21] C. W. Cheung, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3998-4001.
- [22] G. L. Tolnai, B. Pethő, P. Králl, Z. Novák, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 125-129.
- [23] T. A. Unzner, A. S. Grossmann, T. Magauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9763-9767.
- [24] (a) M. Cushman, H.-M. He, J. A. Katzenellenbogen, R. K. Varma, E. Hamel, C. M. Lin, S. Ram, Y. P. Sachdeva, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2323-2334. (b) P.-Y. Michellys, R. J. Ardecky, J.-H. Chen, J. D'Arrigo, T. A. Grese, D. S. Karanewsky, M. D. Leibowitz, S. Liu, D. A. Mais, C. M. Mapes, C. Montrose-Rafizadeh, K. M. Ogilvie, A. Reifel-Miller, D. Rungta, A. W. Thompson, J. S. Tyhonas, M. F. Boehm, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4087-4103.
- [25] A. Kamal, T. B. Pratap, K. V. Ramana, A. V. Ramana, H. Babu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7353-7355.
- [26] T. Umamoto, Y. Gotoh, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *31*, 231-236.
- [27] a) F. Camps, J. Coll, A. Messeguer, M. A. Pericàs, *Synthesis* **1980**, *1980*, 727-728. b) A. Mendel, US Patent, **1976**, 3 996 280
- [28] a) J. P. Idoux, J. T. Gupton, C. K. McCurry, A. D. Crews, C. D. Jurss, C. Colon, R. C. Rampi, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3771-3773. b) J. P. Idoux, M. L. Madenwald, B. S. Garcia, D. L. Chu, J. T. Gupton, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1876-1878.
- [29] a) K. Kubo, K. Oda, T. Kaneko, H. Satoh, A. Nohara, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2853-2858. b) Y. Nakada, T. D. Aicher, Y. L. Huerou, T. Turner, S. S. Gonzalez, S. A. Boyd, H. Miki, T. Yamamoto, H. Yamaguchi, K. Kato, S. Kitamura, *Biorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2785-2795.
- [30] R. Barbas, M. Botija, H. Camps, A. Portell, R. Prohens, C. Puigjaner, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 1131-1134.
- [31] H. Suzuki, T. Matuoka, I. Ohtsuka, A. Osuka, *Synthesis* **1985**, *1985*, 499-500.
- [32] D. Vuluga, J. Legros, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3513-3518.
- [33] a) X. Wu, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9943-9947. b) H. Zhang, P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1580-1583.
- [34] T. M. Rangarajan, R. Singh, R. Brahma, K. Devi, R. P. Singh, R. P. Singh, A. K. Prasad, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14218-14225.
- [35] R. Huang, Y. Huang, X. Lin, M. Rong, Z. Weng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5736-5739.
- [36] T. D. Quach, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1381-1384.
- [37] a) R. Wang, L. Wang, K. Zhang, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4815-4818. b) K. Zhang, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *196*, 24-31.
- [38] L. Yang, S. Li, L. Cai, Y. Ding, L. Fu, Z. Cai, H. Ji, G. Li, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2746-2749.
- [39] M. Saikat, A. Toufique, M. Prasenjit, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 715-719.
- [40] M. J. K. Harper, D. N. Richardson, A. L. Walpole, UK. Patent, **1963**, 1 013 907.
- [41] C. D. Jones, M. G. Jevnikar, A. J. Pike, M. K. Peters, L. J. Black, A. R. Thompson, J. F. Falcone, J. A. Clemens, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1057-1066.
- [42] a) D. L. Temple, W. G. Lobeck, US. Patent, **1982**, 4 338 317. b) G. D. Madding, D. W. Smith, R. I. Sheldon, B. Lee, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1121-1126.
- [43] R. M. Hindley US. Patent, **1991**, 5 002 953.
- [44] D. V. Jawale, U. R. Pratap, R. A. Mane, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 924-928.
- [45] A. Kotschy, Z. Szlavik, ... (50 további szerzőtárs), O. Geneste, *Nature* **2016**, *538*, 477.
- [46] G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3703-3706.
- [47] A. Shafir, P. A. Lichtor, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490-3491.
- [48] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.
- [49] M. R. Patel, A. Bhatt, J. D. Steffen, A. Chergui, J. Murai, Y. Pommier, J. M. Pascal, L. D. Trombetta, F. R. Fronczek, T. T. Talele, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5579-5601.
- [50] Andriole, V. T. *Formulary*, **2002**, *37* (Suppl. 3), 13-15.

-
- [51] a) J. P. Sanchez, R. D. Gogliotti, J. M. Domagala, S. J. Gracheck, M. D. Huband, J. A. Sesnie, M. A. Cohen, M. A. Shapiro, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4478-4487. b) W. R. Baker, S. Cai, M. Dimitroff, L. Fang, K. K. Huh, D. R. Ryckman, X. Shang, R. M. Shawar, J. H. Therrien, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4693-4709.
- [52] D. J. Dale, P. J. Dunn, C. Golightly, M. L. Hughes, P. C. Levett, A. K. Pearce, P. M. Searle, G. Ward, A. S. Wood, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 17-22.
- [53] B. Pethő, M. Zwillinger, J. T. Csenki, A. E. Káncz, B. Krámos, J. Müller, G. T. Balogh, Z. Novák, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15628-15632.
- [54] Zs. Gonda, Sz. Kovács, Cs. Weber, T. Gáti, A. Mészáros, A. Kotschy, Z. Novák, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4268-4271.
- [55] B. Pethő, D. Vangel, J. T. Csenki, M. Zwillinger, Z. Novák, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 4895-4899.
- [56] B. Pethő, Z. Novák, *Asian J. Org. Chem.*, DOI: 10.1002/ajoc.201800414

ADATLAP

a doktori értekezés nyilvánosságra hozatalához*

I. A doktori értekezés adatai

A szerző neve: Pethő Bálint

MTMT-azonosító: 10038255

A doktori értekezés címe és alcíme: Szén-oxigén kötés kialakítása palládiumkatalizált kapcsolási reakciókban

DOI-azonosító: 10.15476/ELTE.2019.030

A doktori iskola neve: Hevesy György Kémia Doktori Iskola

A doktori iskolán belüli doktori program neve: Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori program

A témavezető neve és tudományos fokozata: Novák Zoltán, PhD.

A témavezető munkahelye: Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémiai Intézet

II. Nyilatkozatok

1. A doktori értekezés szerzőjeként

a) hozzájárulok, hogy a doktori fokozat megszerzését követően a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban. Felhatalmazom a Természettudományi kar Dékáni Hivatal Doktori, Habilitációs és Nemzetközi Ügyek Csoportjának ügyintézőjét, hogy az értekezést és a téziseket feltöltse az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba, és ennek során kitöltse a feltöltéshez szükséges nyilatkozatokat.

b) kérem, hogy a mellékelt kérelemben részletezett szabadalmi, illetőleg oltalmi bejelentés közzétételéig a doktori értekezést ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;

c) kérem, hogy a nemzetbiztonsági okból minősített adatot tartalmazó doktori értekezést a minősítés (dátum)-ig tartó időtartama alatt ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;

d) kérem, hogy a mű kiadására vonatkozó mellékelt kiadó szerződésre tekintettel a doktori értekezést a könyv megjelenéséig ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban, és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban csak a könyv bibliográfiai adatait tegyék közzé. Ha a könyv a fokozatszerzést követően egy évig nem jelenik meg, hozzájárulok, hogy a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban.

2. A doktori értekezés szerzőjeként kijelentem, hogy

a) az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba feltöltendő doktori értekezés és a tézisek saját eredeti, önálló szellemi munkám és legjobb tudomásom szerint nem sértem vele senki szerzői jogait;

b) a doktori értekezés és a tézisek nyomtatott változatai és az elektronikus adathordozón benyújtott tartalmak (szöveg és ábrák) mindenben megegyeznek.

3. A doktori értekezés szerzőjeként hozzájárulok a doktori értekezés és a tézisek szövegének plágiumkereső adatbázisba helyezéséhez és plágiumellenőrző vizsgálatok lefuttatásához.

Kelt: Budapest, 2019.02.11



a doktori értekezés szerzőjének aláírása

*ELTE SZMSZ SZMR 12. sz. melléklet